

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
katedra biologických a lékařských věd

**Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy**  
**mozkomíšní**

**(Moderen multiple sclerosis treatment)**

Diplomová práce

## **PODĚKOVÁNÍ**

Děkuji doc. MUDr. Josefovi Herinkovi za hodnotné rady a poskytnuté materiály k diplomové práci.

# 1. OBSAH

<b>1. OBSAH.....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRAKT.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>6</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>7</b>
<b>2. ÚVOD.....</b>	<b>10</b>
<b>3. PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ.....</b>	<b>11</b>
3.1 Poruchy citlivosti.....	11
3.2 Poruchy hybnosti.....	11
3.3 Bolesti.....	12
3.4 Poruchy mozkových nervů.....	12
3.5 Poškození drah mozečku.....	14
3.6 Únava.....	14
3.7 Inkontinence moči.....	14
3.8 Poruchy sexuálních funkcí.....	15
3.9 Deprese.....	15
3. 10  Insomnie a ostatní psychické poruchy.....	16
3.11 Kognitivní poruchy.....	16
3.12 Nezřetelná špatná výslovnost (dysartrie) a porucha polykání (dysfagie).....	17
3.13 Dechové funkce.....	18
<b>4. TYPY RS.....</b>	<b>19</b>
4.1. Remitentní - relabující.....	19
4.2. Sekundárně chronickoprogresivní.....	20
4.3. Primárně progresivní.....	21
4.4. Relabující - progresivní.....	22
<b>5. VYŠETŘENÍ UMOŽŇUJÍCÍ DIAGNÓZU.....</b>	<b>24</b>
5.1 Klinická vyšetření.....	24
5.1.1 Vyšetření zraku.....	24
5.1.2 Kvalitativní vyšetření svalové síly.....	25
5.1.2.1 Špetkový úchop.....	25
5.1.2.2 Flexe loktu.....	25
5.1.2.3 Abdukce ramene.....	26
5.1.2.4 Dorzální flexe hlezna.....	26
5.1.2.5 Extenze kolena.....	26
5.1.2.6 Flexe kyčelního kloubu.....	26

5.1.3 Vyšetření spasticity .....	26
5.1.4 Vyšetření rovnováhy .....	27
5.1.5 Vyšetření třesu.....	27
5.1.6 Vyšetření dysdiadochokinézy .....	29
5.1.7 Vyšetření ataxie .....	29
5.1.8 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí .....	30
5.1.9 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí v sedě .....	30
5.1.10 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí ve stoji .....	30
5.1.11 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí při nároku .....	30
5.1.12 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí při úkroku .....	30
5.1.13 Vyšetření kolenního zámku .....	31
5.1.14 Vyšetření chůze .....	31
5.1.15 Vyšetření jemné motoriky .....	31
5.1.16 Vyšetření kognitivních funkcí .....	32
5.1.17 Vyšetření kvality života.....	33
5.1.18 Vyšetření somatosenzorických funkcí.....	34
5.2 Vyšetření očního pozadí.....	36
5.3 Vyšetření mozkomíšního moku.....	36
5.4 Magnetická rezonance (MRI) .....	41
5.5. Evokované potenciály (EP).....	44
5.5.1 Záznam - zrakové EP (VEP) .....	46
5.5.2 Záznam - kmenové EP (BAEP).....	46
5.5.3 Záznam – Somatosenzorické EP (SEP).....	47
5.5.4. Záznam – motorické EP (MEP).....	48
5.6 Sérové markery .....	48
5.7 Optická koherentní tomografie (OCT).....	50
<b>6. LÉČBA.....</b>	<b>51</b>
6.1 Léčba akutní ataky.....	52
6.1.1 Nežádoucí účinky léčby kortikoidy .....	53
6.1.1.1 Diabetes.....	53
6.1.1.2 Katarakta, glaukom .....	54
6.1.1.3 Žaludeční obtíže .....	54
6.1.1.4 Změna váhy .....	54
6.1.1.5 Zvýšená hladina triglyceridů a cholesterolu.....	54
6.1.1.6 Psychické problémy .....	55
6.1.1.7 Strie .....	55
6.1.1.8 Infekce.....	55
6.2 Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy .....	56
6.2.1 Léky první volby .....	56
6.2.1.1 Interferon beta .....	56
6.2.1.1.1 Mechanismus působení .....	57
6.2.1.1.2 Nežádoucí účinky .....	58
6.2.1.2 Glatiramer acetát .....	59
6.2.1.2.1 Mechanismus účinku .....	60
6.2.1.2.2 Nežádoucí účinky .....	61
6.2.2 Léky druhé volby.....	64
6.2.2.1 Injekční imunoglobuliny .....	64

6.2.3 Léky třetí volby .....	65
6.2.3.1 Azathioprin ( <i>Imuran</i> ) .....	65
6.2.3.1.1 Mechanismus účinku .....	65
6.2.3.1.2 Nežádoucí účinky .....	65
6.2.4. Cytostatika .....	66
6.2.4.1 Cyklofosfamid .....	66
6.2.4.1.1 Mechanismus účinku .....	66
6.2.4.1.2 Nežádoucí účinky .....	67
6.2.4.2 Mitoxantron .....	67
6.2.4.2.1 Mechanismus účinku .....	68
6.2.4.2.2 Nežádoucí účinky .....	68
6.2.4.3 Methotrexát .....	69
6.2.4.3.1 Mechanismus účinku .....	69
6.2.4.3.2 Nežádoucí účinky .....	70
6.2.4.4 Cyklosporin A .....	70
6.2.4.4.1 Mechanismus účinku .....	70
6.2.4.4.2 Nežádoucí účinky .....	70
6.2.4.5 Cladribin .....	71
6.2.4.5.1 Mechanismus účinku .....	72
6.2.4.5.2 Nežádoucí účinky .....	72
6.2.4.6 Teriflunomid .....	72
6.2.4.6.1 Mechanismus účinku .....	73
6.2.4.6.2 Nežádoucí účinky .....	73
6.2.4.7 Treosulfan .....	73
6.2.4.7.1 Mechanismus účinku .....	73
6.2.4.7.2 Nežádoucí účinky .....	73
6.2.5 Monoklonální protilátky .....	74
6.2.5.1 Natalizumab .....	74
6.2.5.1.1 Mechanismus účinku .....	75
6.2.5.1.2 Nežádoucí účinky .....	76
6.2.5.2 Rituximab .....	77
6.2.5.2.1 Mechanismus účinku .....	78
6.2.5.2.2 Nežádoucí účinky .....	78
6.2.5.3 Alemtuzumab .....	79
6.2.5.3.1 Mechanismus účinku .....	79
6.2.5.3.2 Nežádoucí účinky .....	79
6.2.5.4 Daclizumab .....	80
6.2.5.4.1 Mechanismus účinku .....	81
6.2.5.4.2 Nežádoucí účinky .....	81
6.2.6 Syntetické imunodulátory .....	81
6.2.6.1 Fingolimod – FTY 720 .....	81
6.2.6.1.1 Mechanismus účinku .....	81
6.2.6.1.2 Nežádoucí účinky .....	82
6.2.6.2 Laquinimod (chinolin-3-karboxamid) .....	82
6.2.6.2.1 Mechanismus účinku .....	83
6.2.6.2.2 Nežádoucí účinky .....	83
6.2.6.3 BG00012 (FAE – ester kyseliny fumarové) .....	83
6.2.6.3.1 Mechanismus účinku .....	83
6.2.6.3.2 Nežádoucí účinky .....	83
6.2.7 Potenciálně vhodné látky .....	84
6.3 Léčba sekundárně-progresivní RS .....	85

6.4 Léčba primárně- progresivní RS.....	86
6.5 Léčba relabující-progredující RS .....	86
6.5.1 Jak léčba probíhá .....	87
6.5.2 Rizika léčby .....	88
6.5.3 Heterologní transplantace .....	88
6.6.2 Deprese .....	91
6.6.2.1 Farmakoterapie deprese .....	91
6.6.2.2 Psychoterapie deprese .....	94
6.6.3 Poruchy močení .....	95
6.6.4. Poruchy erekce .....	96
6.6.5. Únava .....	98
6.6.6 Bolest.....	100
6.6.7 Třes.....	100
6.6.8 Kognitivní dysfunkce .....	101
<b>7. REHABILITACE U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY .....</b>	<b>102</b>
<b>8. ZÁVĚR.....</b>	<b>107</b>
<b>9. POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>108</b>

## ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá jednotlivými příznaky roztroušené sklerózy (RS). Dále jsou uvedeny vyšetřovací techniky, které slouží k diagnostice RS. Patří mezi ně základní klinické vyšetření, vyšetření očního pozadí, lumbální punkce, MRI a vyšetření evokovaných potenciálů (EP).

Ve vztahu k RS se rozlišují následující typy onemocnění: remitentní relabující, relabující progresivní, primárně-progresivní a sekundárně chronicko-progresivní.

Největší část diplomové práce pojednává o současné léčbě RS. Postupně je popsána léčba akutní ataky a všech typů tohoto onemocnění, u jednotlivých léků je uveden i mechanismus účinku a nežádoucí účinky. Zvlášť je popsána léčba jednotlivých symptomů RS.

Nezbytnou součástí léčby tohoto onemocnění je odborně vedená rehabilitace zaměřená na zlepšení nebo obnovu porušené pohybové funkce.

## ABSTRACT

Diplomka thesis as concerned with the various symptoms of multiple sclerosis (RS). An investigative techniques used to diagnose MS are also described. These ones include basic clinical examination, examination of the eye background, lumbar puncture, magnetic resonance imaging and examination of the evoked potentials.

There are following types of MS : Relapsing remitting, relapsing – progressive, primary- progressive, and secondary- chronic- progressive.

The largest part of thesis discusses the current treatment of RS The treatment of acute attacks and of all types of this disease is described. The special interest to the mechanism of action and side- effects of these drugs is given. Finally the treatment of particular symptoms of MS is described. An essential part of treatment of this disease belongs to the rehabilitation for improving and reconstruction of impaired movement and its function.

## SEZNAM ZKRATEK

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AI	antibody index (protilátkový index)
aj.	a jiné
APC	antigen prezentující buňky
apod.	a podobně
atd.	a tak dále
BAEP	kmenový evokovaný potenciál
CNS	centrální nervový systém
CSI	clinically isolated syndrom (klinicky izolovaný syndrom)
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma (velký difúzní B-buněčný lymfom)
DHFR	dihydrofolátreduktáza
DHO-DH	dihydrorotátdehydrogenázy
DMD	léky tzv. první volby
EAE	experimentální alergická encefalomyelitida
EP	evokované potenciály
EEG	elektroencefalograf
EKG	elektrokancerograf
FL	folikulární lymfom
GA	glatiramer acetát
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GI	gastrointestinální
GVHR	graft versus host disease (reakce štěpu proti hostiteli)
HEB	hematoencefalická bariéra



HRT	HORMONAL REPLACEMENT THERAPY = hormonální substituce
HSV	herpes simplex virus
HVLP	hromadně vyráběný léčivý přípravek
ICAM	intercelulární adhezivní molekula
IgG	imunoglobulin G
IL	interleukin
IS	imunitní systém
INF $\beta$	Interferon beta
INF- $\gamma$	Interferon gama
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
MEP	motorický evokovaný potenciál
MBP	myelinový bazický protein
MHC	major histokompatibilit komplex (hlavní histokompatibilní komplex)
MOG	myelinový oligodendrocytární glykoprotein
MRI	magnetická rezonance
MRZ	Morbili-Rubeola- varicella Zoster (spalničky-zarděnky- virus planých neštovic)
MS	multiple sclerosis (roztroušená skleróza)
NaSSA	duální antidepresiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory
např.	například
NHL	non-hodgkinův lymfom
OCT	optická koherentní tomografie

PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
RR	remitentní - relabující
RS	roztroušená skleróza
RSM	roztroušená skleróza mozkomíšní
RTG	rentgen
TCR	T-buněčný receptor
TNF	tumor nekrotizující faktor
TPMT	thiopurinmetyltransferáza
tzv.	takzvaný
S1P	sfingosin-1-fosfát
SEP	somatosenzorický evokovaný potenciál
SNRI	specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
VEP	zrakový evokovaný potenciál
VZV-HZV	varicella zoster virus-herpes zoster virus

## 2. ÚVOD

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění, v centrálním nervovém systému (CNS) se vytváří porůznu roztroušená zánětlivá ložiska. V těchto ložiscích dochází k rozpadu myelinových pochev. Imunitní systém považuje myelin za organismu cizí a ničí jej. Jakmile je myelinová pochva zničena chorobným procesem, dochází k bloku nervového vedení, které se může projevit například jako porucha citlivosti, ztráta funkce různých orgánů, v extrémním případě i neschopností vykonávat běžné denní aktivity bez pomoci druhé osoby.

RS už bohužel není v naší republice problémem vzácným. V celém světě pracuje řada vědeckých týmů, kteří se snaží na základě pečlivého poznání tohoto onemocnění hledat způsob, jak tyto děje ovlivnit a najít tak vhodný způsob léčby. Za poslední dvě desetiletí došlo k natolik převratným objevům na poli léčby RS, že můžeme optimisticky konstatovat, že situace začíná být pro pacienty i pro ty, kdo se jim chtějí věnovat, příznivější.

Její příčina není známa, takže jí nelze předcházet, a dosud nebyl nalezen žádný lék, který by byl schopen zcela vyléčit tuto chorobu. Takže cílem současné léčby je oddálit progresi onemocnění, ulevit od potíží a upravit životní styl, který je s tímto stavem spojený, nejdůležitější je ovšem včasná diagnostika pomocí dostupných vyšetřovacích metod.

Tématu RS jsem se již věnovala ve své bakalářské práci, podrobně jsem v ní popsala patofyziologii onemocnění, věnovala se jednotlivým příznakům, příčinám onemocnění, výskytu choroby a jednotlivým laboratorním markerům.

Cílem diplomové práce je popsat léčbu RS zaměřenou na úlevu od potíží, prevenci relapsů a zpomalení progresu onemocnění.

### 3. PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

První příznaky nemoci mohou být pro pacienta natolik nevýznamné, že je lékaři sdělí až po dlouhém vzpomínání. Zpravidla se objevují mezi 25. – 30. rokem života, nejčastěji těsně před 30. rokem. 2/3 RS se projeví mezi 20 – 40 lety, více ohroženy jsou ženy. RS se však může manifestovat již v dětství (juvenilní RS), projevy RS byly zaznamenány již u dvouletého dítěte. Může nastat i ve stáří, v 6. dekádě nebo později (RS late onset typu).

RS je velmi komplikovaná nemoc, neexistují dva lidé, kteří by měli stejné příznaky či identický průběh. [1,2]

#### 3.1 Poruchy citlivosti

Poruchy citlivosti se zpravidla projevují nepříjemným brněním (parestézie až dysestézie), které se může objevit na jakékoli části těla. Indikují poruchu senzitivních drah, které přivádějí do CNS informace o doteku, teple či bolesti. Informace o poloze kloubů a činnosti svalů a šlach přinášejí dráhy tzv. hluboké citlivosti. Při jejich poruše dochází k poruchám pohybů (zvláště za tmy s vyloučením kontroly zraku). Pocit nejistoty pak vzniká tím, že tělo není informováno o poloze končetin v prostoru, a nemůže korigovat pohyb tak, aby byl plynulý a jistý. Jinou poruchou vznikající na tomto podkladě je třeba neschopnost rozpoznat bez pomoci zraku předmět, který uchopíme do ruky, tedy třeba ten, který je v kapse. [1,3]

#### 3.2 Poruchy hybnosti

Mohou postihnout kteroukoli končetinu (většinou se ale vyskytují na dolních končetinách) a být různé intenzity od mírné neobratnosti po úplnou ztrátu volního pohybu. Někdy se porucha hybnosti projeví až po delší chůzi a může spočívat jen v pocitu tíže a tuhosti v této končetině. Zároveň může pacient vnímat zvýšené úsilí, které musí vynakládat na ohýbání končetiny. Tomuto jevu se odborně říká spasticita. Může se projevovat až nepříjemným křečemi s maximem výskytu v noci. [1,2,3]

### 3.3 Bolesti

Jsou doprovodným příznakem při RS a objevují se u 25 – 35 % nemocných. Podle vyvolávající příčiny mají bolesti různý charakter a lokalizaci. Bolesti hlavy vznikají při zánětu očního nervu, trojklaného nervu, při senzitivním dráždění hlavových nervů. Poruchy cití mohou mít charakter bolesti. Velké svalové spazmy, vadné držení těla, špatná poloha na vozíku nebo na lůžku, opotřebenost kloubů, osteoporóza, křečové žíly, otlaky, namožení svalů a šlach může vyvolat bolest. Útrobní bolesti se objevují při zánětu močových cest, nepravidelné stolici, nadýmání. Bolest může být také psychogenní, neurotická. [2,4,5]

### 3.4 Poruchy mozkových nervů

Projevují se poruchami v oblasti obličeje. Postižením okohybných drah vzniká dvojitévidění či neschopnost fixovat dobře viděný obraz, pokud jedno či obě oči vykonávají cukavý pohyb, zvláště v krajních polohách. Tento často jemný oční pohyb se nazývá nystagmus a vzniká nejčastěji postižením drah v mozkovém kmeni. Nystagmus nevelkého stupně nemusí být pacientem vůbec vnímán, neuniká však lékaři při neurologickém vyšetření. Při nystagmu vám oči kmitají podobně, jako když se díváte z rychle jedoucího auta na plaňkový plot; nystagmus nelze ovlivnit vůlí. Postižen může být i lícní nerv či nervy zásobující patro a jazyk, což se například projeví lagoftalmem (neschopnost zavřít oko), poklesem ústního koutku, poruchami polykání a tvorby řeči. [1,2,5]

Typickým příznakem RS je neuritida II. mozkového nervu, i když existují i její jiné příčiny, je nejčastějším příznakem při nástupu RS a vyskytuje se jednostranně v 70% případů. Většina případů optické neuritidy, ať souvisejí s RS nebo ne, jsou způsobeny demyelinizací.

U menšiny (35%) dětí s optickou neuritidou se později vyvinula RS. Stejně tak u dospělých ve věku nad 50 let, pro něž je optická neuritida prvním neurologickým příznakem, se jen zřídka vyvine RS.

Oční neuritida postihuje nejčastěji lidi ve věku od 15 do 50 let věku. Studie ukazují, že v této věkové skupině více než 50% pacientů onemocní RS do 15 let. Nicméně,

výsledky jednotlivých studií se značně liší.

Hlavními příznaky oční neuritidy:

- Ztráta ostrosti vidění (rozmazané vidění), který se vyskytuje ve zhruba 58% případů.(obr 1). Projevuje se mírné rozmazané vidění v 34% případů, přes mírné ztráty zraku (12%), těžká nebo úplná ztráta vnímání světla (úplná slepota), v 54% případů.



*obr.1 Optická neuritida*

*Zdroj: <http://www.mult-sclerosis.org/opticneuritis.html>*

Oční bolest se vyskytuje v 53% až 88% případů.

Dyschromatopsie (snížené barevné vidění) se vyskytuje ve 100% všech případů oční neuritidy. Obvykle pacienti popisují snížení živosti barev, zejména červené. Jestliže zánět není přímo patrný při oftalmoskopickém vyšetření, pak je dyschromatopsie nejcitlivějším diagnostickým průkazem oční neuritidy.

Zastínění zorného pole v jasném světle je další typický příznak oční neuritidy a mnoho lidí s tímto onemocněním, zejména těch s chronickou chorobou, tvrdí, že vidí lépe ve spoře osvětlené místnosti. Je pravděpodobné, že oba tyto příznaky jsou způsobeny kolísajícím rušením nervových přenosů.

- Uhthoffův symptom je příznak, kdy dochází ke zhoršení příznaků v teple nebo po vyčerpání, je přítomen asi v 58% případů oční neuritidy.[5,51]

### 3.5 Poškození drah mozečku

Postižení vývojově starších částí mozečku vede k poruchám koordinace chůze, která pak dělá dojem vrávorání po požití alkoholu. Tato porucha chůze se často kombinuje s poruchami rovnováhy, za něž jsou zodpovědné dráhy, spojující mozeček a vestibulární jádra v mozkovém kmeni. Informace o rovnováze jsou zajišťovány VIII. mozkovým nervem a přepojují se ve vestibulárních jádrech, která jsou spojena s ostatními částmi mozku, které vlastní udržování rovnováhy zajišťují.[5]

### 3.6 Únava

Patologická únava je jedním z nejzávažnějších a subjektivně nejhůře vnímaných příznaků RS. Nervové impulzy jsou přenášeny obtížněji, realizují se s větší námahou a jejich účinnost je podstatně snížena. Dochází tak k oslabení a únavě jak motorických, tak senzorických nervů (pocit tíže svalů, porucha koordinace, třes). Při únavě senzorických nervů, které zprostředkovávají vidění, slyšení, chuť, čich a hmat, může dojít k problémům s jedním nebo více smysly.

Únava může být přechodná, vázaná na ataku onemocnění, jindy dlouhodobá. Není vysvětlitelná pouze zvýšenou námahou, kterou je nutno vyvinout, jsou-li některé nervové dráhy narušeny, objevuje se často i v klidu, někdy na člověka doslova padá zcela náhle. Na jejím vzniku se zřejmě účastní více faktorů, z nichž většina není známa. Únavu je nutné respektovat, přerušit činnost, odpočinout si, relaxovat, nesnažit se únavu překonat. Nevhodná zátěž (pravidelné kouření, pití tvrdého alkoholu, nedostatek spánku, nadměrné opalování, koupele v horké vodě) mohou vyvolat silný pocit únavy, zhoršení stavu, všeobecnou slabost, úbytek energie, větší potíže při chůzi .[1,2,4,6]

### 3.7 Inkontinence moči

Postihuje-li RS místa kontroly močového měchýře a močové trubice, dochází k typickým projevům v oblasti močového traktu, mezi které patří silné nucení na močení (tzv.urgence), zpomalení močového proudu, malé množství moči na jedno

močení, časté noční močení, bolesti při močení, infekce močových cest. Vše nakonec může vést ke stavu, který se nazývá retence, kdy se močový měchýř naplní močí, ale svěrače se neotevřou a moč nemůže pronikat ven. Intenzita těchto obtíží je proměnlivá a souvisí s celkovým stavem pacienta a neurologickým nálezem. [4,7]

### **3.8 Poruchy sexuálních funkcí**

Nejvíce jsou za tyto poruchy zodpovědná mozková centra v dolní části míchy, kde dochází často k přerušení nervových vláken, která způsobují narušení sexuálních reakcí, a jsou tedy pravou příčinou sexuálních poruch. Muži bývají v sexuální oblasti postiženi častěji než ženy. Jejich obtíže spočívají ve snížené možnosti dosažení erekce, liší se průběhem ejakulace nebo orgasmu, často nastane stav impotence. Senzorické problémy mohou být v oblasti genitálu, takže ejakulace nebo orgasmus mohou být pociťovány nepříjemně až bolestivě. Podobné problémy mohou mít i ženy. Pozorují nedostatečné vaginální zvlhčení nebo se nedostaví sexuální nával, který předchází orgasmus. Také u ženy se mohou projevit pocity ztuhnutí nebo bolesti v genitální oblasti, které často závisí na způsobu uskutečnění spojení.

U některých postižených nastávají obtíže pouze při atace nebo únavě, ale mnozí mají dlouhotrvající sexuální potíže. [6,7]

### **3.9 Deprese**

Výskyt depresivních poruch je u lidí, kteří onemocněli RS, 3x vyšší než u ostatní populace. Při výzkumech bylo zjištěno, že celoživotní riziko deprese u RS je 50,3 % a že přes 75 % pacientů má během své nemoci zkušenosti s nejméně jednou depresivní epizodou. Přesto však deprese u RS zůstává mnohdy na okraji zájmu a její diagnostice a léčbě není věnována patřičná pozornost, ačkoliv zásadním způsobem mění kvalitu života nemocných.

Deprese může být subjektivní reakcí na příchod a rozvoj tohoto závažného a nevyléčitelného onemocnění. Každý člověk se nějakým způsobem vyrovnává s tím, že trvale ztratil své zdraví.



Deprese může být rovněž přímým důsledkem chorobného procesu. Podílejí se na ní protizánětlivé působky, tvořené imunitními buňkami. Předpokládá se jejich schopnost modulovat normální nervový přenos – přenos signálu mezi jednotlivými nervovými buňkami tak může být zpomalen nebo změněn.

Bylo také zjištěno, že příznaky deprese se prohlubují s aktivitou onemocnění v průběhu času. Dále může být i vedlejším příznakem některých farmak, používaných k léčbě RS (např. interferon-beta a kortikosteroidy). Ne všichni pacienti na ně však reagují stejně a jejich podávání velmi často vede naopak ke zvýšené aktivitě a euforii.

Velmi často se deprese u RS váže k psychosociálnímu stresu. Postupující invalidita s sebou často nese nepříznivé životní události, jako je např. rozpad vztahu či rodiny, omezení pracovní schopnosti nebo ztráta zaměstnání, finanční nejistota a v konečném důsledku i ztráta soběstačnosti.

Na druhé straně se depresivní symptomy mohou u RS objevit v kterékoli fázi onemocnění a v jakémkoli stupni fyzického postižení – nedá se tedy říci, že by byly v přímém vztahu k délce trvání nemoci ani k tíži neurologických příznaků. Klinické studie také nenasvědčují genetické podmíněnosti deprese u RS.<sup>[1,8,9,10]</sup>

### **3. 10    Insomnie a ostatní psychické poruchy**

Nespavost (insomnie) se objevuje častěji než zvýšená spavost (hypersomnie). Insomnie zahrnuje poruchu usínání, buzení v noci i neschopnost ráno dospát. Myšlenky na smrt mohou být různé povahy, od obav ze smrti, přes pocity, že by bylo lépe nežít (ulevilo by se nemocnému i okolí), že život nestojí za to, až po jasné plány na sebevraždu či sebevražedné pokusy. Tyto příznaky bývají provázeny pláčem, úzkostí (anxieta), podrážděností (iritabilita). Strachem (fobie), zaměřením se na tělesné zdraví, respektive obtíže (hypochondrie). Smutek se často odráží ve výrazu tváře a mimice. <sup>[8]</sup>

#### **3.11 Kognitivní poruchy**

Objevují se s postupným chorobným procesem, ojediněle jsou patrné na začátku nemoci. Týkají se především paměťových funkcí a soustředění. Na etiologii

těchto poruch se podílí jednak ztráta axonů v asociačních oblastech mozkových hemisfér, jednak narušená neurotransmise, která může být způsobena přítomností některých prozánětlivých cytokinů.

Kognitivní postižení se u RS pacientů vyskytuje často. V literatuře se udává rozmezí od 43 % do 60 % .

Důvody pro tak velký rozdíl spočívají jednak v odlišných a tím obtížně srovnatelných souborech pacientů, jednak v používání odlišných metod vyšetření. Z kognitivních funkcí bývá nejčastěji postiženo:

1. postižení učení a paměti (tj. kódování, uchovávání informací, manipulace s informacemi, vyvolání informací), více se týká krátkodobé paměti
2. zpomalení rychlosti zpracování informací
3. postižení pracovní paměti, zejména alternující pozornost (přesouvání pozornosti mezi dvěma stimuly – kognitivní flexibilita) a komplexní pozornost (simultánní pozornost k vícečetným, souběžným stimulům)
4. postižení exekutivních funkcí (pracovní paměť, řešení úkolů, zahájení a ukončení reakce na podnět, pojmovou schopnost, strategické plánování).

Postižení v inteligenčních testech a řečových funkcí je vzácné. Dříve se soudilo, že kognitivní dysfunkce u RS je jen v pokročilých stádiích nemoci, dnes se ví, že se může vyskytovat časně a nezávisle na fyzickém postižení. Mimo to, tato dysfunkce navíc nekoreluje s věkem, trváním RS a typem nemoci. [11,12,13]

### **3.12 Nezřetelná špatná výslovnost (dysartrie) a porucha polykání (dysfagie)**

Jde o projev obrny z postižení centrálních motorických drah, který se objevuje spíše v pozdějších stádiích nemoci, mohou být sdruženy s poruchou citlivosti zadního hltanu a ve spojení s mozkomíšním postižením vést až k aspiraci. [2]

### 3.13 Dechové funkce

Dechové dysfunkce se u nemocných s RS vyskytují již na počátku onemocnění, i když se nemusí klinicky projevovat. Je především oslabena funkce respiračních svalů, což se nejprve projevuje sníženou hodnotou expiračního dechového objemu. Tyto poruchy se prohlubují s délkou onemocnění, neurologickým poškozením, ale také dysfunkcí cerebella. Pulmonární funkce (maximální vdechový tlak), jsou obvykle zasaženy až v pokročilých stádiích neurologických onemocnění a často vedou ke komplikacím (například aspirací a pneumonií) [14]

## 4. TYPY RS

RS může probíhat velmi různorodě. U některých pacientů se projevuje poměrně mírnými relapsy (zhoršení příznaků) s dlouhými mezidobími bez jakýchkoli příznaků (remise), u jiných zanechávají závažná vzplanutí onemocnění trvalé následky, ale k dalšímu zhoršení stavu nedochází. A konečně u některých postižených se od prvního záchvatu projevuje trvalé zhoršování, které vede již ve středním věku k trvalému upoutání na lůžko a k inkontinenci. Jen velmi malý počet postižených dospívá k invaliditě již během prvního roku onemocnění. U některých pacientů dojde k jedné atace a poté se nemoc neprojeví i několik desítek let. [52]

Průběh RS může být “benigní” - málo atak a minimální postižení po letech nemoci a to až do pacientovy smrti. Termín benigní je kontroverzní, protože tento typ průběhu lze zhodnotit až pouze retrospektivně, pokud onemocnění pacientovi nezkrátilo život a nezpůsobilo podstatnou invaliditu.

Průběh RS může být i “maligní” - časté těžké ataky, minimální remise, rychlý nárůst invalidity během několika prvních měsíců. Je daleko méně častá než benigní forma nemoci.

Většinou stojí onemocnění někde uprostřed benigního a maligního průběhu. [53]

Podle průběhu se RS dělí do čtyř skupin:

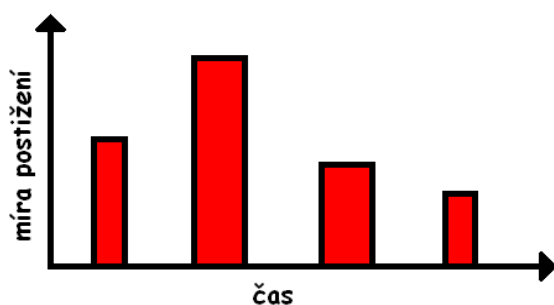
### 4.1. Remitentní - relabující (RR)

Nejčastější forma RS. Nemoc tímto typem průběhu obvykle začíná. Zpravidla trvá několik let a je charakterizován atakami (relapsy), které trvají různě dlouhou dobu, od několika týdnů až po několik měsíců. Přibližně polovina nemocných má ze začátku velmi malé obtíže, takže necítí potřebu navštívit lékaře a vyhledá jej až v okamžiku, kdy přijde další, o něco těžší ataka. Po atakách následuje buď částečná úzdrava, kdy při přeléčení zůstávají trvalá rezidua (obr.2b), či úplná remise bez přetrvávajících symptomů (obr.2a) Úzdrava nastupuje v závislosti na obnově poškozeného myelinu remyelinizací, nebo častěji tím, že organismus nahradí ztrátu myelinu množstvím sodíkových kanálků. V prvním případě má organismus ještě dost

sil pro rychlou regeneraci myelinu .Mohou se vyskytnout spontánní remise, kdy se zdravotní stav pacienta vrátí do normálu sám, bez jakékoliv léčby.

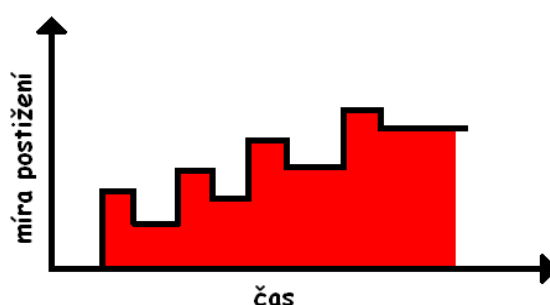
V tomto stadiu může proběhnout pouze jedna ataka a nemoc se i na několik desítek let klinicky neprojeví. Obecně řečeno, čím méně je atak a čím lehčí průběh mají, tím lepší je prognóza. Pouze tato forma nemoci je dobře ovlivnitelná léky, vyskytuje se u 85% pacientů v prvních letech onemocnění. Zánětlivá aktivita na MRI bývá v tomto stádiu nejvyšší. [15,16,17,53]

Průběh nemoci:



obr. 2a) Remitentní průběh s úplnou remisi

zdroj: Havrdová, E. : Neuroimunologie



b) Remitentní průběh s reziduí po atakách

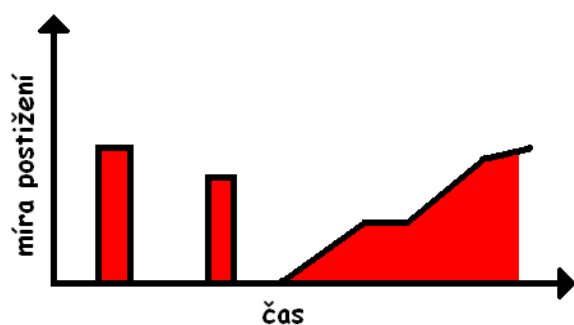
## 4.2. Sekundárně chronickoprogresivní

Dochází k určitému trvalému postižení, kdy organismus vyčerpá své regenerační schopnosti. Této formě předchází několik let remitentního-relabujícího (RR) průběhu onemocnění (není však pravidlem, RR forma RS nemusí nutně přejít do tohoto stádia), proto je označováno jako sekundární (RR průběh je v této souvislosti primární - obr.3a). Vzniká určitá míra invalidity, která ale nemusí pacienta výrazně omezovat, takže i v tomto stádiu je možné žít normálním životem a pracovat. Záleží na tom, které mozkové systémy a dráhy jsou postiženy. V horším případě dochází k pozvolnému horšení neurologického nálezu provázeného dalšími atakami (obr.3b)

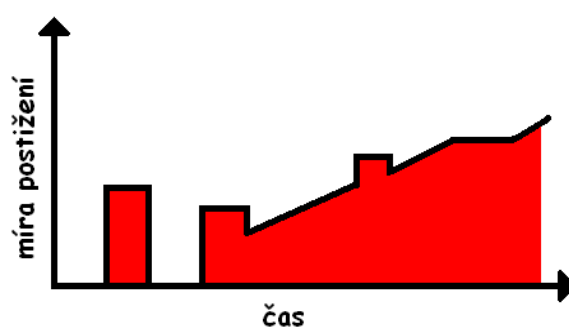
Toto stádium nemoci je již hůře ovlivnitelné léky, proto ještě více záleží na postoji pacienta, protože správnou životosprávou a cvičením lze déle udržet

pacientovy schopnosti, např. jeho pohyblivost. Pacient, který to v tomto stádiu “vzdá”, je invalidní daleko rychleji. Zánětlivá aktivita na MRI je menší než v RR formě RS. [15,16,17,53]

Průběh nemoci:



obr.3a) Sekundární chronická progresse po remitentní fázi následuje pozvolné horšení neurologického nálezu



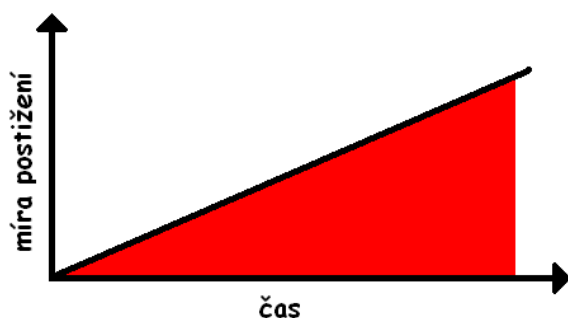
b) Sekundárně chronická progresse-pozvolné horšení neurologického nálezu je ještě provázáno atakami

zdroj: Havrdová, E. : Neuroimunologie

### 4.3. Primárně progresivní

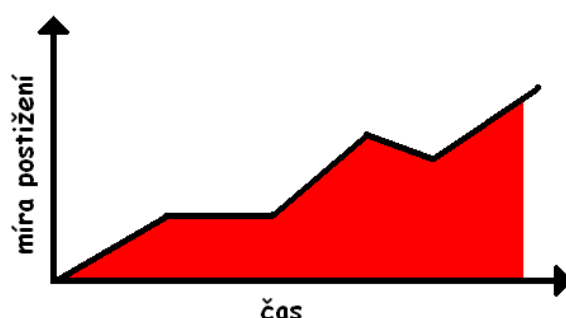
Vyskytuje se asi u 15% pacientů. Tato forma RS se obvykle vyskytuje u pacientů, kteří onemocněli v pozdějším věku, nejčastěji mezi 40. - 50. rokem života. Větší procento v této skupině představují muži. Primární progresse postrádá relaps-remitentní začátek, rychlost progresse a tíže neurologického deficitu je porovnatelná s obdobím sekundární progresse. Dochází k pozvolnému narůstání postižení, ataky jsou odděleny remisemi jen mírně (obr.4b) nebo vůbec (obr.4a). Nejčastější poruchou je špatná pohyblivost dolních končetin, poruchy chůze se spasticitou. Toto stádium RS je těžko ovlivnitelné léky, protože má spoustu zvláštností, s kterými si lékaři zatím nevedí rady, a protizánětlivé léky na RR formu RS zde příliš nezabírají, protože i při mnohem nižší zánětlivé aktivitě dochází stále k velkému úbytku oligodendrocytů. Nález na MRI nebývá tak velký. Příčiny, které vedou ke ztrátě hybnosti a dalším neurologickým příznakům, jsou jiné než u nejběžnějšího typu RS. [15,16,17,53]

Průběh nemoci:



obr.4a) Primární progrese-trvalé zhoršení  
bez zřetelných atak a remisí

zdroj: Havrdová, E. : Neuroimunologie

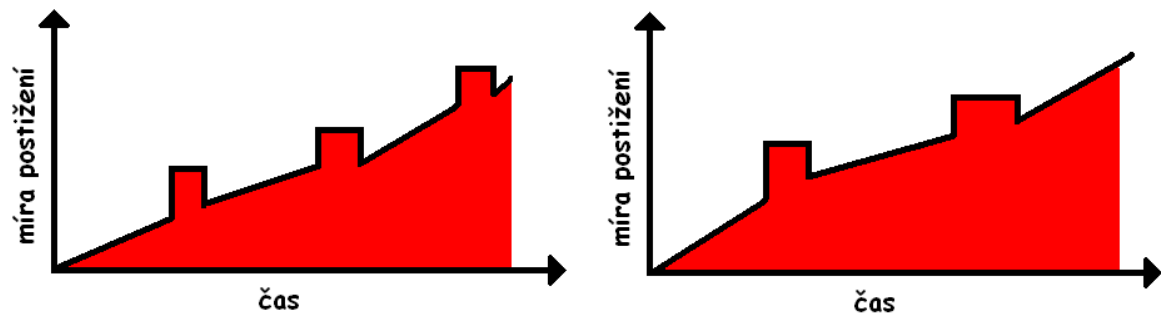


b) Primární progrese-trvalé zhoršení s neúplnými  
remisemi po atakách

#### 4.4. Relabující - progresivní

Jedná se o velmi vzácnou formu RS; po atakách nedochází k žádné nebo jen velmi malé úzdavě, každé vzplanutí nemoci zanechává trvalé neurologické postižení(obr.5) Toto stádium je zatím nejhůře léčitelné, ke slovu se dostávají veškeré dostupné léčebné metody, protože zdraví pacienta je bezprostředně ohroženo a poměr prospěšnosti léčby a jejích vedlejších účinků je obrácen - zatímco např. u RR formy RS je vždy zvažováno, jestli léčba pacientovi spíše prospěje, místo aby mu uškodila nežádoucími účinky, u této formy RS je hlavním cílem terapie zastavit postup nemoci za každých okolností.[15,16,17,53]

Průběh nemoci:



obr.5 Průběh relaxující-progredující

zdroj: Havrdová, E. : Neuroimunologie



## 5. VYŠETŘENÍ UMOŽŇUJÍCÍ DIAGNÓZU

Stanovení diagnózy musí být provedeno velmi pečlivě, aby se předem vyloučila jiná onemocnění s podobnými příznaky, dosud neexistuje vyšetření, které by samo o sobě bezpečně potvrdilo diagnózu RS – postupuje se v podstatě vylučovací metodou.

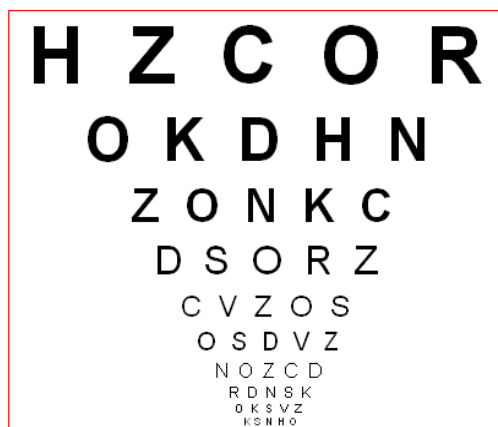
### 5.1 Klinická vyšetření

Výsledky z řady studií zpracovávajících demografická a klinická data ukazují na to, že prognosticky nevýhodné jsou vyšší věk v době počátku nemoci, mužské pohlaví, určitý typ první ataky (zejména sfinkterové, motorické a cerebelární obtíže) a polysymptomatický začátek, reziduum po 1. relapsu, krátký interval mezi relapsy a vyšší frekvence relapsů během prvních let .

Lékař specializovaný v neurologii většinou může zhodnotit, zda subjektivní příznaky, s nimiž pacient přichází, mají odraz v neurologickém vyšetření, odpovídají postižení CNS a zda lze postižení vysvětlit z jednoho ložiska v CNS či zda jde o postižení víceložiskové. [3,17]

#### 5.1.1 Vyšetření zraku

Vyšetřuje se zraková ostrost a rozlišovací schopnost zraku. Soubor kontrastních tabulek je umístěn ve výši očí ve vzdálenosti dvou metrů od vyšetřovaného. Písmena se čtou po řádcích, od největších po nejmenší. Začínáme se 100 % kontrastní tabulkou (obr.6) , poté 2,5 % a nakonec s 1,25 %. Vyšetřují se obě oči najednou při použití běžných korekčních pomůcek. Vyšetřující v záznamovém archu zakroužkovává správně přečtená písmena a zapisuje jejich počet. Ze 100 % kontrastní tabulky se vyhodnocuje Snellův ekvivalent (= poměr počtu správně přečtených znaků ku stanovenému optimálnímu počtu pro tuto vzdálenost. [14]



obr.6 Kontrastní tabulka

zdroj: Fyzioterapie u neurologicky nemocných, Kamila Řasová

### 5.1.2 Kvalitativní vyšetření svalové síly

Vyšetřuje se úmyslný pohyb, resp.svalová kontrakce v sedě na židli nebo na okraji postele. Kontrakce může být, pokud je to nutné, testována i vleže. Testuje se šest pohybů: [14]

#### 5.1.2.1 Špetkový úchop

Vyšetřovaný musí uchopit kostku mezi palec a ukazovák. Pozorujeme veškeré svaly na předloktí a dlani ruky. Popíšeme způsob provedení – např. : pacient zvedne kostku, ale hned ji upustí; udrží kostku ve vzduchu, ale vyšetřující je snadno ze sevření vyjme, apod. [14]

#### 5.1.2.2 Flexe loktu

Loket je flektován do úhlu 90°, předloktí je horizontálně a horní část paže vertikálně. Požádáme vyšetřovaného, aby flektoval loket a rukou se přitom dotkl ramene. Vyšetřující klade odpor proti předloktí. [14]

#### 5.1.2.3 Abdukce ramene

Loket je zcela flektován k hrudi. Vyšetřující požádá pacienta, aby abdukoval paži. Vyšetřující sleduje kontrakci musculus deltoideus. Hodnotí se pohyb paže s lopatkou. [14]

#### 5.1.2.4 Dorzální flexe hlezna

Noha je opřena ploskou na zemi, v hlezení kloubu je úhel 90°. Vyšetřovaný provede dorzální flexi nohy, vyšetřující sleduje její rozsah. [14]

#### 5.1.2.5 Extenze kolena

Noha je opřena ploskou na zemi, koleno je flektováno do 90°. Pacient extenduje koleno a jeho bérce se musí dotknout ruky vyšetřujícího, držené v úrovni kolene. Hodnotí se kontrakce musculus quadriceps femoris [14]

#### 5.1.2.6 Flexe kyčelního kloubu

Pacient sedí, úhel jeho kyčelních kloubů svírá úhel 90°. Při zvednutí kolene směrem k bradě vyšetřující sleduje jeho případný záklon, eventuálně jiný souhyb trupu a pozoruje kontrakci flexorů kyčle.

Každou ze šesti hodnocených funkcí hodnotíme v rozsahu 0 – 33. Sečteme-li tři testy hodnotící svalovou sílu tří svalových skupin na končetině a přičteme jedničku, získáme sílu charakterizující sílu končetiny v rozsahu od 1 do 100. Čím vyššího skóre dosáhneme, tím lepší je výsledek pro vyšetřovaného. [14]

### **5.1.3 Vyšetření spasticity**

Svalový tonus je testován pomalým pasivním pohybem (maximálně 3x) vleže na zádech s extendovanými horními i dolními končetinami. Vyšetřuje se pět svalových skupin na horních a čtyři na dolních končetinách. Rozsah možného výsledku pro obě strany těla je od 0 do 36. Čím vyšší číslo vyjde, tím vyšší spasticitou pacient trpí. [14]

#### 5.1.4 Vyšetření rovnováhy

Vyšetřují se rovnovážné a koordinační schopnosti ve 14 situacích. Každá se hodnotí na stupnici od 0 do 4:

- vstávání ze sedu do stoje bez pomoci horních končetin
- samostatný stoj po dobu dvou minut
- samostatný sed s horními končetinami podél těla
- posazování ze stoje
- přesuny ze sedací plochy bez opěrek k židli s opěrkami, umístěnou v úhlu 90°
- stoj se zavřenýma očima
- stoj s dolními končetinami u sebe
- napřažení dopředu – dolní končetiny jsou mírně od sebe, horní končetiny předpažené v úhlu 90°, vyšetřující měří vzdálenost, kterou pacient dosáhne při napřažení
- zvedání předmětu z podlahy ze stoje
- otočení se ve stoji dozadu přes levé a pravé rameno
- otočení o 360 stupňů na jednu a pak na druhou stranu
- střídavé umísťování na schod či stoličku (pohyb pacient opakuje co nejrychleji)
- stoj bez opory s jednou nohou vpřed (pacient nesmí rotovat pánví)
- stoj na jedné noze

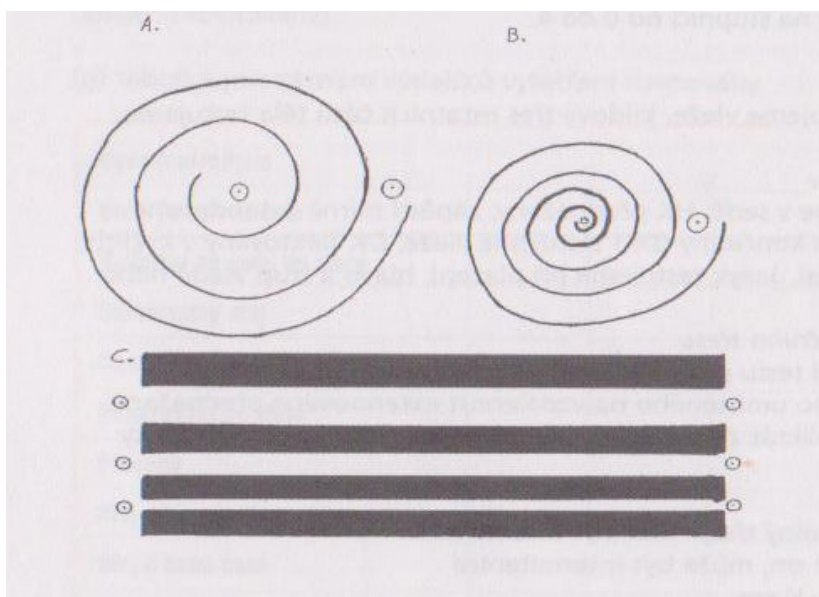
Každá ze 14 vyšetřovaných funkcí je hodnocena pomocí škály od 0 (horší) do 4 (lepší výsledek). Celkový rozsah vyšetření je od 0 do 56. Čím vyššího skóre pacient dosáhne, tím má menší poruchy rovnováhy. [14]

#### 5.1.5 Vyšetření třesu

Testuje se jednak klidový třes při zaujetí antigravitační polohy (posturální), jednak intenční třes při pohybu (kinetický/intenční). Při vyšetření posturálního třesu testujeme horní končetiny v sedě, předpažíme je, zápěstí mírně extendujeme a prsty roztáhneme od sebe. Dolní končetiny testujeme vleže při flexi v kyčlích a kolenou. Při vyšetření kinetického/intenčního třesu se vyšetřovaný střídavě dotýká svého nosu a prstu vyšetřujícího umístěného na vzdálenost extendované předpažené končetiny ve střední linii několikrát za sebou. Dolní končetiny vyšetřujeme vleže pomocí zkoušky

„pata- koleno“.

Dále se hodnotí specifické pohybové aktivity jakými jsou psaní, kreslení, přelévání, řeč, příjem tuhé a tekuté potravy, hygiena, oblékání, práce a sociální aktivity. Při kreslení je vyšetřovaný vyzván, aby spojil dva body jedním tahem a nakreslil tak spirálu (obr.7 část A a B) a úsečku (část C). Nakreslená čára by neměla přesáhnout vyznačené meze (na obrázku jsou předkreslené spirály a čáry, které vyšetřovaný obtahuje). Testujeme každou ruku, počínaje méně postiženou, bez opření ruky nebo lokte o stůl. [14,18]



obr.7 Vyšetření třesu

zdroj: Fyzioterapie u neurologicky nemocných, str.92

Při přelévání vyšetřující vyzve vyšetřovaného, aby přelil vodu z jednoho šálku do druhého tam a zpět. Testuje se každá ruka zvlášť.

Je potřeba zajistit, aby vyšetřovaní osm hodin před testováním nepili nápoje s obsahem kofeinu a alkoholu. Všechny položky v testu se hodnotí na stupnici od 0 do 4. Čím dosáhneme vyššího skóre, tím horší je výsledek u testovaného. [14,18]

### 5.1.6 Vyšetření dysdiadochokinézy

Vyšetřují se tři pohyby na horních končetinách a jeden pohyb na dolních končetinách:

klepání prsty – vyšetřovaný opakovaně klepe palcem o špičku ukazováku s co největší amplitudou každou končetinou zvlášť,

pohyby rukou – vyšetřovaný opakovaně rozevívá (až do plně extendovaných prstů) a zavírá dlaň, pro každou končetinu zvlášť,

rychlé alternující pohyby horních končetin – vyšetřovaný provádí pronaci a supinaci v horizontální nebo vertikální poloze, s co největší amplitudou, oběma rukama zároveň.

Pohyby nohou – vyšetřovaný opakovaně poklepává špičkou nohy o zem, pata zůstává opřena, s co největší amplitudou.

U každého ze čtyř pohybů je hodnocena dysdiadochokinéza na škále od 0 do 4.

[14,18]

### 5.1.7 Vyšetření ataxie

Při hodnocení, zda ataxie ovlivňuje pohyb očí, je jednotlivec žádán, aby se díval přímo pře sebe a potom do různých směrů. Přítomnost nystagmu indikuje přítomnost ataxie.

Pokud je zasažena ataxií řeč, potom může znít nezřetelně a nazývá se dysartrie.

Vážnost dysartrie lze hodnotit na jednoduché škále od 0-4 (nula je normální řeč a 4 je nesrozumitelná řeč)

Dále se vyšetřuje schopnost dosažení cíle horními a dolními končetinami bez kontroly zraku.

Na horních končetinách se vyšetřuje tzv. test prs-nos. Vyzveme vyšetřovaného, aby upažil jednu horní končetinu, zavřel oči a ukazovákem se dotkl špičky nosu. Totéž pro druhou dolní končetinu.

Na dolních končetinách se vyšetřuje schopnost taxie při následujícím pohybu: vyšetřovaný leží na zádech se zavřenýma očima. Vyzveme ho, aby se dotkl kolena druhé končetiny a „sjel“ patou po tibii dolů. Totéž pro druhou dolní končetinu.

Vyšetřuje se schopnost taxy v průběhu dvou pohybů, každý na stupnici od 0 do 4. Celkový rozsah vyšetření je od 0 do 8. Čím je vyšší skóre, tím horší výsledek pro pacienta. [14,18]

#### **5.1.8 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí**

Vyšetřují se rovnovážné reakce v sedě při vychýlení ve směru laterolaterálním, ve stoji při vychýlení ve směru anteroposteriorním a posteroanteriorním, při nároku při vychýlení ve směru anteroposteriorním a posteroanteriorním, a při úkroku při vychýlení ve směru laterolaterálním. [14]

#### **5.1.9 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí v sedě**

Vyšetřovaný leží na lehátku, dolní končetiny se neopírají o zem. Uchopíme ho z boku za paží, přitáhneme k sobě, totéž na druhou stranu. [14]

#### **5.1.10 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí ve stoji**

Vyšetřovaný stojí s horními končetinami volně podél těla, provádíme postrky dopředu, dozadu, doleva a doprava. [14]

#### **5.1.11 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí při nároku**

Vyšetřovaný stojí s jednou dolní končetinou vykročenou vpřed. Provádíme postrky dopředu a dozadu. [14]

#### **5.1.12 Vyšetření vzpřimovacích a rovnovážných reakcí při úkroku**

Vyšetřovaný stojí s levou dolní končetinou ukročenou přes pravou. Provádíme postrk vlevo. Totéž provedeme po výměně polohy končetin na druhou stranu. [14]

### 5.1.13 Vyšetření kolenního zámku

Test vyšetřuje přítomnost či nepřítomnost kolenního zámku (hyperextenze, rekurvace, zalomení kolenního kloubu) ve stoji a při chůzi po rovině, a zda je vyšetřovaný případně schopen samostatně spontánního ovlivnění postavení kolenního kloubu. [14]

### 5.1.14 Vyšetření chůze

Test hodnotí funkci dolních končetin podle rychlosti chůze na vzdálenost 7,5 metru. Vyšetřovanému je vysvětleno, že má jít co nejrychleji a nejbezpečněji. Při vyšetření je možné použít kompenzační pomůcky, který vyšetřovaný běžně používá anebo kompenzační pomůcky, které mu navrhne vyšetřující. Vyšetření je nutné provádět v pohodlné a pro rychlou chůzi bezpečné obuvi. Při opakovaných vyšetření musí být použit stejný typ obuvi i stejné kompenzační pomůcky. Vyšetřovaný se nesmí při vyšetření opírat o zeď ani o vyšetřujícího. Test se provádí dvakrát a to ihned po sobě, pouze v případě potřeby je možno udělat krátkodobou pauzu. Pokud není vyšetřovaný schopen dokončit test jedním směrem do tří minut, nebo pokud není schopen dokončit test jedním směrem během dvou pokusů, je nutné test ukončit. Měří se doba, za kterou vyšetřovaný ujde vzdálenost 7,5 metrů. Čím je delší doba, tím se předpokládá horší funkce. [14,18]

### 5.1.15 Vyšetření jemné motoriky

Test hodnotí jemnou motoriku ruky, ale projeví se zde i schopnost pohybu v zápěstí, eventuálně celého předloktí.

Úkolem vyšetřovaného je přemístit co nejrychleji kolíčky po jednom ze zásobníku do desky s devíti otvory odpovídající velikosti kolíčků, a po zaplnění všech dírek ihned kolíčky opět postupně jeden po druhém přendat zpátky do zásobníku. Kolíček v zásobníku je 11, dírek pouze 9, vyšetřovaný tedy může dvakrát udělat chybu. Vyšetření je ukončeno, pokud trvá déle než pět minut. Celkem se provádí 4 vyšetření (dvě nedominantní a dvě dominantní končetinou). Hodnotí se průměrný čas pro



každou končetinu. Čím naměříme vyšší čas, tím se předpokládá horší funkce končetiny. [14]

#### **5.1.16 Vyšetření kognitivních funkcí**

Test hodnotí kognitivní schopnosti, a to především rychlost zpracování zvukové informace, jednoduché početní dovednosti (sčítání čísel do 16) a schopnost koncentrace po dobu několika minut (test trvá přibližně tři minuty, PASAT: paced auditory serial addition test).

Nejcitlivější testy pro diagnostikování kognitivní dysfunkce u RS pacientů jsou testy měřící pozornost, rychlost zpracování informací, pracovní paměť, verbální a vizuospeciální paměť a exekutivní funkce. Otázkou je, zda je výhodnější používat jednoduchý test (jako je např. PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test), nebo používat baterii testů mapující širší rozsah kognitivních funkcí. Jednodušší testy se ukazují v praxi použitelnější než složité baterie testů, které jsou navíc náročné na čas. Vysokou senzitivitu ke screeningu kognitivní dysfunkce má PASAT test (který je zahrnutý do komplexu testů Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), a jež se používá ve většině studií III. fáze u RS) a SDMT (Symbol Digit Modalities Test).

PASAT – slouží k měření kognitivních funkcí, speciálně měří rychlost zpracování sluchových podnětů a flexibility, stejně jako schopnost počítat. vyšetřovaný sčítá vždy dvě naposledy vyslovené cifry.

Byl původně vyvinut Gronwallem v 1977 ke kognitivnímu sledování pacientů po traumatu hlavy. Rao v roce 1989 upravil rychlost stimulů pro pacienty s RS a tento test se v posledním desetiletí široce uplatňuje v klinických studiích. Jde o řadu čísel, celkem 60, které jsou pouštěny z disku nebo audiokazety v intervalech 3 (PASAT-3) nebo 2 sekundy (PASAT-2) a pacient má za úkol přičíst k posledně uvedenému číslu předchozí číslo v řadě. Testování se přerušuje pokud vyšetřovaný nesečte ani jedno z pěti čísel správně a znovu se test vysvětlí a vyzkouší. Vyšetření se ukončí, pokud vyšetřovaný neodpoví alespoň dvakrát správně. Výsledné skóre je počet správných odpovědí (maximum je 60).

SDMT – test, který spočívá v přiřazování (spárování) určitých čísel k určitým specifickým geometrickým symbolům v časovém limitu 90 sekund. Pacienti mají k dispozici referenční klíč, které číslo patří ke kterému znaku. Jedná se o jednoduchý, časově nenáročný test.. Výhodou u tohoto testu je stejně jako u PASAT široká, celosvětová uplatnitelnost, neboť tyto testy nejsou vázány na anglický jazyk. Ačkoli jsou oba tyto testy nespecifické a „orientační“, jsou pro svoji komplexnost a jednoduchost v diagnostice a průběžné monitoraci kognitivních dysfunkcí u RS velmi užitečné. Jejich časová nenáročnost umožňuje jejich použití i v běžné klinické praxi. Existuje samozřejmě velké množství dalších testů, které se v diagnostice a sledování těchto poruch u RS pacientů uplatňují (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS – MACFIMS, Amsterdams Neuropsychological Tasks (ANT)).<sup>[13,14]</sup>

#### 5.1.17 Vyšetření kvality života (Multiple Sclerosis Quality of Life inventory)

Jedná se o rozsáhlý dotazník, který hodnotí kvalitu osobního, rodinného, pracovního a společenského života. Dotazovaný hodnotí, do jaké míry ovlivňují symptomy onemocnění různé oblasti jeho života, jak subjektivně vnímá omezení, která mu jeho nemoc přináší, a jak se s nimi vyrovnává.

Jeho součástí jsou následující škály, které se mohou použít i samostatně.

1.V dotazníku o zdravotním stavu (Health status Questionnaire) se zajímáme o to, jak pacient vnímá svůj zdravotní stav. Při vyplňování je zapotřebí zakroužkovat vhodnou odpověď.

Na obrázku 8 je uveden příklad dotazníku kvality života.

1. Obecně byste Vaše zdraví popsal/a jako:					
výborné	velmi dobré	dobré	ucházející	špatné	
1	2	3	4	5	
2. U každého výroku zakroužkujte číslo, které označuje, jak pravdivý či nepravdivý tento výrok je vzhledem k Vašemu zdravotnímu stavu					
a) zdá se, že onemocním snáze, než jiní lidé	1	2	3	4	5

b) jsem stejně zdravý jako kdokoliv, koho znám	1	2	3	4	5
c) očekávám, že se moje zdraví zhorší	1	2	3	4	5
d) Moje zdraví je výtečné	1	2	3	4	5
3. Jaký je Váš současný zdravotní stav v porovnání s minulým rokem?					
Mnohem lepší	Trochu lepší	stejný	Trochu horší	Mnohem horší	
1	2	3	4	5	

obr.8 Dotazník kvality života

2. Modifikovaná škála dopadu únavy
3. Škála dopadu bolesti
4. Škála sexuálního uspokojení
5. Škála kontroly močového měchýře
6. škála kontroly vyměšování
7. Škála dopadu zrakového postižení
8. Dotazník vnímaných deficitů
9. Přehled ukazatelů duševního zdraví
10. Modifikovaná škála sociální podpory [14]

### 5.1.18 Vyšetření somatosenzorických funkcí

Vyšetření se provádí v klidném a tichém prostředí, vyšetřovaný zaujímá pohodlnou polohu vleže na zádech nebo vsedě tak, aby v ní vydržel po celou dobu testování (cca 25-30 min.) Testuje se se zavřenýma očima.

Postupuje se od nepostižené (méně postižené) k postižené (více postižené) straně. Vyšetřovaný je informován, které oblasti se budou testovat, a v jakém pořadí. Při komunikaci s vyšetřovanými, kteří rozumí, ale nejsou schopni verbální odpovědi, se používají vzorové karty (s nápisy teplý, studený, ostrý, tupý, nic, vlevo, vpravo, oboustranně).

Z důvodu minimalizace možných chyb testování se používá řada falešných pokusů, při kterých zkoušející předstírá, že dává impuls, přičemž žádný neaplikuje. Vyšetření je možné používat buď jako celek nebo vybrat jen některé subtesty považované za podstatné. Vyšetření obsahuje následující subtesty :

## 1. Rozlišení ostrých a tupých podnětů (Sharp/Dull discrimination)

Testuje se obličej, ruce a nohy. Neurometr je aplikován svisle na pokožku testovaného. Při aplikaci podnětu je neurometr tisknut, dokud objímka neurotipu nezmizí pod krkem nástroje. To zajišťuje vyvinutí stejného tlaku při každém zkoušení. Při aplikaci fiktivního podnětu je neurometr přiblížen do vzdálenosti 150 mm od kůže testovaného. V tu chvíli aplikuje vyšetřující podnět na sobě (stejný zvukový efekt neurometru). Pro každou z deseti testovaných částí je provedeno 6 stimulů: 3 tupé (T), 3 ostré (O) a 2 fiktivní zkoušky (§) v pseudo-náhodném pořadí. Celkem je vykonáno 60 zkoušek a 20 fiktivních pokusů. (obr.9)

	O	§	T	T	O	O	§	T
Oblast 1								
Oblast 2								
Oblast 3								
Oblast 4								
Oblast 5								
Oblast 6								
Oblast 7								
Oblast 8								
Oblast 9								
Oblast 10								

*obr.9 Oblast 1 – obličej vpravo, oblast 2 – obličej vlevo, oblast 3 – dlaň pravé ruky, oblast 4- dlaň levé ruky, oblast 5 – hřbetní strana levé ruky, oblast 6-hřbetní strana levé ruky, oblast 7-hřbetní strana pravé nohy, oblast 8-hřbetní strana levé nohy, oblast 9-chodidlo pravé nohy, oblast 10-chodidlo levé nohy*

## 2.Povrchový tlakový dotyk (Surface pressure touch)

## 3. Povrchová lokalizace ( Surface localisation)

## 4. Oboustranné rozlišování dotyku (Bilateral touch discrimination)

## 5. Rozlišování dvou bodů (Two-point discrimination)

6. Rozlišování tepelných podnětů (Temperature discrimination)
7. Vnímání pohybu (Proprioception movement discrimination) [14]

## 5.2 Vyšetření očního pozadí

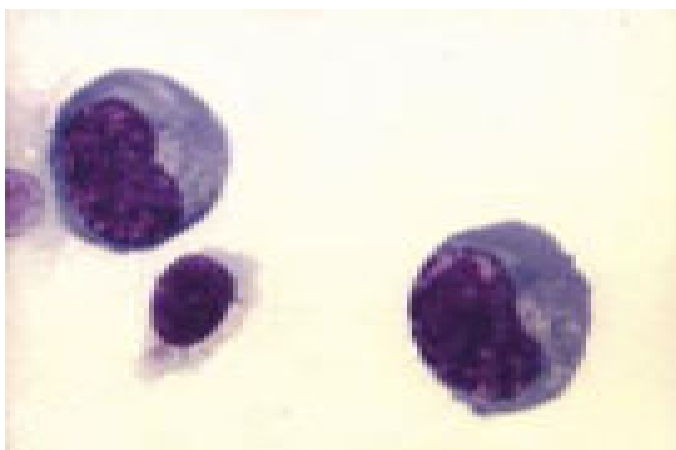
Zakončení očního nervu vstupujícího do oční koule lze vyšetřit na očním pozadí, kdy lékař prosvěcuje oko a vyšetřuje sítnici. Oční nerv je přímým výběžkem mozku, jeho vlákna jsou obalena myelinem stejného složení jako jinde v CNS. Protože se ložiska zánětu v očním nervu objevují často, lze jejich následky na očním pozadí pozorovat.

Oftalmologický nález může kolísat – od normálního nálezu na očním pozadí po edém papily (papillitis). Nezřídka tak nevidí nic ani pacient, ani lékař. V některých případech lze v průběhu cév pozorovat jejich bílé lemování – tzv Ruckerovy proužky, odpovídající perivaskulárním zánětlivým infiltrátům. [11,54]

## 5.3 Vyšetření mozkomíšního moku

Už základní vyšetření likvoru může přinést cenné informace, a to především v atace onemocnění, kdy nacházíme často zmnožení mononukleárních buněk (většinou do 100 na mm<sup>3</sup>), někdy vyšší celkovou bílkovinu jako projev poruchy hematoencefalické bariéry a především IgG v množství přesahujícím jeho normální přestup přes bariéru ze séra, tedy IgG vytvořené za bariérou v kompartmentu CNS. [11]

V cytologii buněk je nejdůležitější nález plazmatické buňky, jediného producenta protilátek v těle, která se za normálních okolností za HEB nevyskytuje. Ani to však není nález pro RS specifický. Jen asi v 60 % případů nacházíme lehkou lymfocytární pleocytózu s přítomností plazmocytů morfologicky charakterizovaným zhrubělým chromatinem, perinukleárním projasněním a bazofilní cytoplazmou. (obr.10) Tyto buňky jsou zodpovědné za intratekální produkci imunoglobulinů. [19]



obr. 10 Plasmocyty

zdroj: LIKVOROVÝ PROFIL U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ, MUDr. Jana Bednářová, doc. MUDr. Pavel Adam, CSc., *Neurologie pro praxi* 2002 / 4,

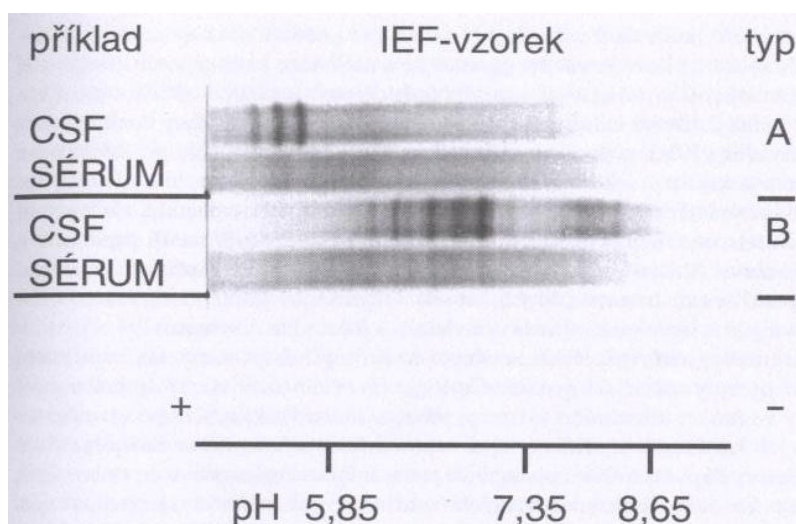
Protilátky, účastníci se ničení myelinového obalu nervových vláken, se při dělení v elektrickém poli (elektroforéze) řadí do speciálních vzorců, které nazýváme oligoklonálními proužky. Pro diagnostiku RS je dnes průkaz těchto oligoklonálních proužků požadován.

V dnešní době je nejvíce využívanou technikou technika izoelektrické fokusace. Tato metoda využívá Ph gradientu v separaci celkového IgG na základě elektrického náboje. Protože značná část likvoru je ultrafiltrát plazmy, obsahuje jak imunoglobuliny, které pasivně přestoupily z plazmy, tak i lokálně vytvořené. Pro diagnostiku RS je požadována přítomnost alespoň 2 pásů v likvoru, které nejsou v séru. Specifičnost je zvýšena, nacházejí-li se tyto pásy v alkalické oblasti. Pásy v kyselé oblasti jsou typičtější pro záněty nervového systému bakteriálního či virového původu. (obr.11A) Oligoklonální IgG pásy nacházíme u více než 95 % pacientů s RS (obr.11B). Na obrázku 12 je zobrazen normální náleznepřítomnost IgG pásů je možná v časně fázi choroby, vždy však nutí pečlivě ověřit diagnózu. Většina pásů je pro určitého pacienta typická jako otisky prstů choroby, jejichž počet během progresu choroby většinou narůstá jako projev aktivace dalších klonů B buněk.

Vyšetření likvoru není zcela specifické, oligoklonální pásy lze nalézt u řady chronických zánětů CNS, především u subakutní sklerotizující panencefalitidy, progresivní zarděnkové panencefalitidy, neuroboreliózy, neurosyfilitidy a dalších. Zatímco u všech chorob CNS s jasným vyvolávajícím agens reprezentuje

oligoklonální odpověď imunitní odpověď na specifický virový nebo bakteriální antigen nebo sadu antigenů a oligoklonálních IgG lze u těchto onemocnění vyvolat specifickými antigeny, u pacientů s RS se zatím nepodařilo nalézt antigen, proti kterému B lymfocyty vytvářejí oligoklonální protilátky.

Alternativní metodou je průkaz oligoklonality volných lehkých řetězců imunoglobulinů v likvoru. U 92 % pacientů s RS se vyskytují oligoklonální volné řetězce kappa a u 67 % volné řetězce lambda. I když je všeobecně průkaz oligoklonálních volných lehkých řetězců kappa ve srovnání s průkazem oligoklonálního IgG v moku pokládán za méně citlivou metodu, je považován za metodu komplementární, protože bylo popsáno několik případů průkazu oligoklonality imunitní reakce v CNS pomocí volných lehkých řetězců kappa při negativním průkazu oligoklonálního IgG. [19,20]



obr.11 Průkaz oligoklonálních pásů izoelektrickou fokusací

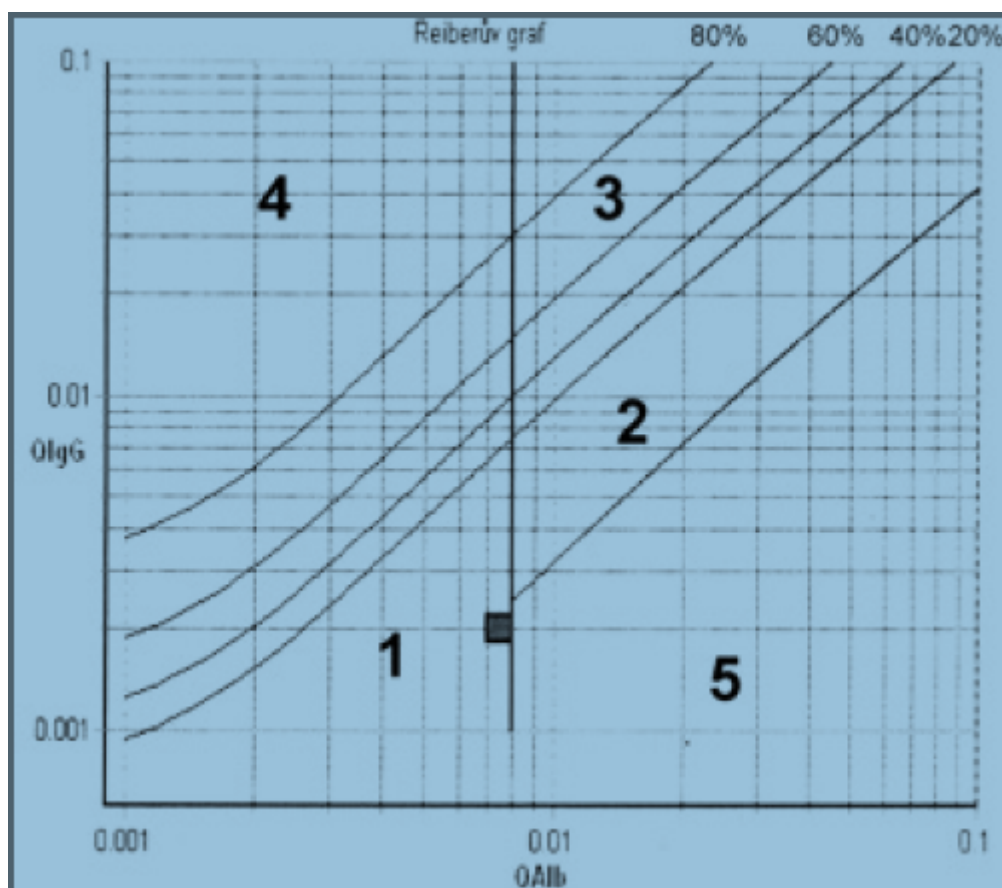
.A – oligoklonální pásy v kyselé oblasti – typické pro zánětlivá onemocnění, B – v alkalické oblasti typické spíše pro RS  
zdroj: Roztroušená skleróza, Eva Havrdová



obr. 12 A – Normální nález v séru v likvoru

zdroj: Havrdová, E. : Neuroimunologie

K určení množství IgG produkovaných lokálně v CNS existují různé výpočty. Mezi nejznámější a nejpoužívanější patří Linkův IgG index a Reiberova formule a diagram. Výhodou tohoto přístupu je kvantitativní zhodnocení a rychlejší a snadnější provedení než analýza oligoklonálních pásů. IgG index je roven poměru koncentrací IgG v mozkomíšním moku vztažený k poměru koncentrací albuminu v mozkomíšním moku. IgG index je zvýšen asi u 70 procent pacientů s RS a vzácně u pacientů s chybějícími oligoklonálními pásy v mozkomíšním moku. Výpočet podle Reiberovy formule zohledňuje hyperbolický vztah mezi albuminovým a IgG kvocientem a zavádí limitní IgG kvocient na základě měření obrovského množství vzorků pacientů. Výsledek v mg/l nebo % lze vypočítat podle složitého vzorce nebo najít v tzv. Reiberově diagramu vyjadřující vztah mezi IgG a albuminovým kvocientem (obr.13)



obr.13 Reiberův diagram

V tomto diagramu je zobrazeno 5 oblastí.



- 1.Oblast normálních hodnot
- 2.Porucha hemato-likvorové bariéry bez lokální syntézy IgG
- 3.Porucha hemato-likvorové bariéry spojená intrathekální syntézou IgG
4. Intrathekální syntéza IgG při normální funkci hemato-likvorové bariéry
5. V této oblasti se nemohou vyskytovat žádné hodnoty (odběrová nebo analytická chyba)

Intratekální syntéza celkových IgG je podle této formule zvýšena u 72% pacientů s RS. [21]

Intratekální syntéza specifických antivirových protilátek třídy IgG proti neurotropním virům spalniček (morbili – M), zarděnek (rubeola – R) a viru planých neštovic (varicella zoster – Z) je označována jako MRZ reakce. Intratekální syntéza specifických protilátek je vyjádřena matematicky tzv. specifickým protilátkovým indexem – AI (antibody index). AI umožňuje odlišit patologickou, intratekálně syntetizovanou frakci specifických protilátek v likvoru od specifických protilátek sérového původu přestupujících přes porušenou hematolikvorovou bariéru. Teoreticky je normální hodnota AI = 1,0. Referenční rozmezí je vymezeno intervalem 0,7–1,3. Hodnoty AI > 1,4 jsou patologické a indikují intratekální syntézu specifických protilátek.

Asi 84–94 % pacientů s RS má pozitivní kombinovanou MRZ reakci, tj. protilátkovou intratekální syntézu (AI > 1.4) proti jednomu, dvěma nebo třem z uvedených neurotropních virů.

Diagnostický význam přítomnosti MRZ reakce v případě podezření na RS je odlišný od přítomnosti oligoklonálního IgG. Nepřítomnost oligoklonálních IgG pásů je významným diferenciálně diagnostickým parametrem svědčícím v neprospěch pozitivní diagnózy RS, avšak oligoklonální IgG pásy jsou pro RS zcela nespecifické. Pozitivní MRZ reakce již v období prvních často monosymptomatických příznaků svědčí pro chronický autoimunitní proces. MRZ reakce může být přítomna i u jiných autoimunitních onemocnění postihujících nervový systém.[19,48]

## 5.4 Magnetická rezonance (MRI) (obr.14)



obr.14 Magnetická rezonance

zdroj: [wwwold.fhol.cz/main.jsp?id=633](http://wwwold.fhol.cz/main.jsp?id=633)

Zobrazení pomocí MRI je velmi užitečné při diagnostice onemocnění a poruch mozku a míchy, protože šedá a bílá mozková hmota, které jsou na snímcích CT jen velmi obtížně rozpoznatelné, jsou na zobrazeních získaných MRI jasně odlišeny. Ale i při optimálních podmínkách může při MRI uniknout až 25% případů RS (tj. MRI chybně dává normální nález). A na druhé straně, MRI může zjistit léze v CNS i u pacienta, který nemá žádné relevantní klinické příznaky.

Vzhledem k tomu, že ložiska hyperintenzivního signálu se vyskytují v malém množství relativně často i u zdravé populace, a přibývá jich s věkem (nejčastěji jde zřejmě o drobná ischemická ložiska), byla pro stanovení MRI diagnózy RS vypracována podrobnější kritéria. Přehled některých z nich je uveden v tabulce 2.

Nálezky silně podezřelý z RS	Nálezky pro RS specifickéjší
4 léze v bílé hmotě 3 léze v bílé hmotě 1 periventrikulární  Průměr 1 léze v bílé hmotě větší než 3 mm	Průměr léze větší než 6 mm Léze v bílé hmotě uložené infratentoriálně a nebo v corpus callosum  Ovoidní tvar léze s dlouhou osou léze kolmou k rovině postranní komory, zvláště je-li okraj léze blízko postranní komory a směřuje ke kůře

tabulka 2 Přehled kritérií u RS

Zdroj: Havrdová, E. : Neuroimunologie

Řada studií, prováděných ke zjištění přirozeného průběhu nemoci v MRI obraze, prokázala určitou prognostickou hodnotu MRI. U pacientů s prvním klinickým příznakem, který vzbuzuje podezření na RS, přibližně dvě třetiny již mají asymptomatická mozková ložiska patrná na T2 váženém MRI. Vývoje k definitivní RS je u těchto pacientů do 1-5 let daleko vyšší než u těch, kteří v době prvního klinického příznaku měli normální MRI. Tíže definitivních RS po 10 letech od prvního příznaku koreluje s množstvím lézí nalezených na MRI v době tohoto prvního příznaku. Určitou korelaci množství postižené bílé hmoty (na MRI lze měřit její objem) s neurologickým deficitem pozorujeme pouze u remitentní RS, nikoli u sekundární progresse.

Nezastupitelná je MRI v poznání aktivity chorobného procesu. Gadolinem rozsvícené akutní léze do 4-6 týdnů zhasínají a na jiných místech se objeví nové nebo rozsvěcují okraje starých lézí.

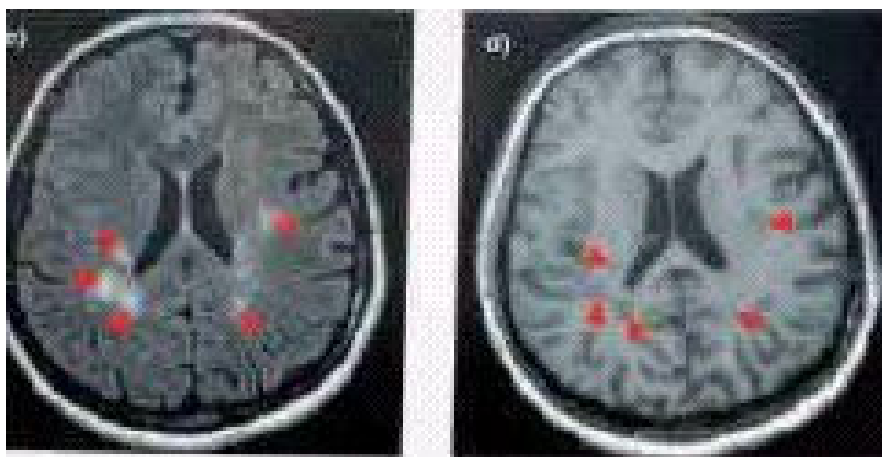
Na obr.15 můžeme vidět šestadvacetiletého pacienta s remitentní formou RS s typickým průkazem vícečetných, zánětlivých, hyperintenzních ložisek v typických lokalizacích pro toto onemocnění – především v periventrikulární oblasti.



obr. 15 MRI

zdroj: <http://www.ereska.cz/rs/konference%206-03/novotna.htm>

Na obr.16 jsou nálezy magnetické rezonance pacientky s RS. Pro srovnání: na prvním snímku vidíme magnetickou rezonanci v tzv. modu flair, což je metoda, která potlačuje signál volného likvoru, čímž jsou zvýrazněna ložiska především v oblastech mozkových komor (označeno červenými šipkami). Na druhém snímku je nález téže pacientky v T1 váženém obraze, kde vidíme tzv. hypointenzní ložiska (značená červenými šipkami). V tomto případě jde o místa, kde došlo k úbytku mozkové tkáně a axonální degeneraci neboli axonální ztrátě.



obr.16 MRI

zdroj: <http://www.ereska.cz/rs/konference%206-03/novotna.htm>

Na obr.17 je MRI již zmíněného šestadvacetiletého pacienta. Jde o sagitální řez magnetickou rezonancí v modu flair s průkazem četných ložisek v oblasti

kalózního tělesa, které vytvářejí jakési prsty – tomuto nálezu se říká Dawsonovy hyperintenzity a jde o typický obraz pacienta s touto diagnózou. [3,12,54]



obr.17 MRI

zdroj: <http://www.ereska.cz/rs/konference%206-03/novotna.htm>

### 5.5. Evokované potenciály (EP)

EP se používají spíše jako doplňková metoda k ostatním vyšetřovacím metodám, protože jejich výsledek není vždy zcela průkazný.

Cílem vyšetření EP je zachytit zpomalení vedení v centrálních úsecích některých senzorických a motorických drah a prokázat multifokální charakter postižení bílé hmoty. Typickým nálezem při vyšetření zrakového evokovaného potenciálu (VEP), somatosenzorického evokovaného potenciálu (SEP), kmenového evokovaného potenciálu (BAEP) a motorického evokovaného potenciálu (MEP) je pro demyelinizační postižení porucha vedení v centrálním úseku drah, což se nejčastěji projeví prodloužením latence centrálního vedení, méně často poklesem amplitudy doprovázené také prodloužením latence. Při těžších lézích někdy chybějí centrální komponenty EP. Odpovědi snímané mimo oblast CNS jsou v mezích normy.

Výtěžnost jednotlivých modalit EP se od sebe liší. Největší procento patologických nálezů je pozorováno při vyšetření VEP, pak následují SEP (především z dolních končetin – SEP n. tibialis), MEP (z dolních končetin) a BAEP. Z hlediska průkazu více ložisek je velmi důležité vyšetření VEP. Průkaz jednostranné poruchy demyelinizačního typu v prechiasmatickém úseku odpovídá retrobulbární neuritidě. Ložisko je tedy lokalizováno mimo bílou hmotu mozku, kterou vyšetřujeme ostatními modalitami EP

Na obrázku 18 je zobrazen záznam po retrobulbární neuritidě při vyšetření VEP. RS diagnostikuje pozitivní vlna P100 s latencí kolem 100 ms prodloužena u 90 % osob, které prodělaly optickou neuritidu, u 50 % osob s RS, které ji neprodělaly.

Obrázek 19 zobrazuje záznam sluchového systému, který prochází mozkovým kmenem (BAEP). Generátorem vlny I je sluchový nerv, původ vlny II-V je retrokochleární.

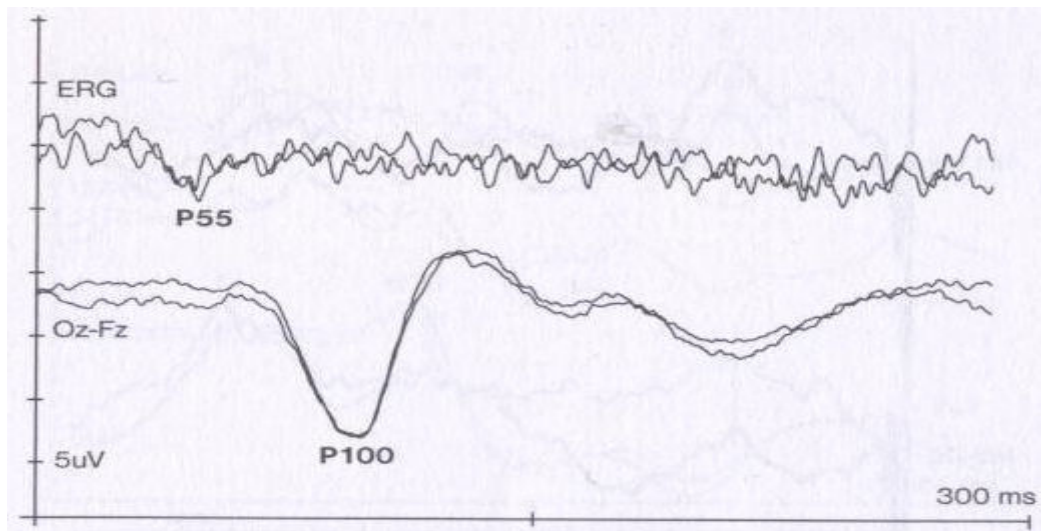
V dolní části obrázku pozorujeme demyelinizační léze na úrovni n.VIII a v pontinním úseku sluchové dráhy při pravostranné stimulaci (prodloužení intervalu I – III), neporušené vedení mezencefalickým úsekem dráhy u pacienta s RS.

Obrázek 20 představuje dráhy vedoucí citlivost z horních a dolních končetin (SEP). , Nevýhodou je nízká amplituda, vyžaduje zprůměrnění několika set signálů.

Na dolním obrázku se nachází záznam demyelinizační léze v centrálním úseku senzorické dráhy u pacientky s RS, amplituda N20 a centrální kondukční čas je prodloužený.

Na obrázku 21 můžeme vidět záznam drah vedoucích hybnost hlavní motorickou dráhou – pyramidovou dráhou (MEP). V dolní části obrázku se nachází smíšená, převážně demyelinizační léze v centrálním úseku senzorické dráhy u pacientky s RS. Pozorujeme opožděnou P1 s nízkou amplitudou, centrální kondukční čas je prodloužený.<sup>[3,21,49,54]</sup>

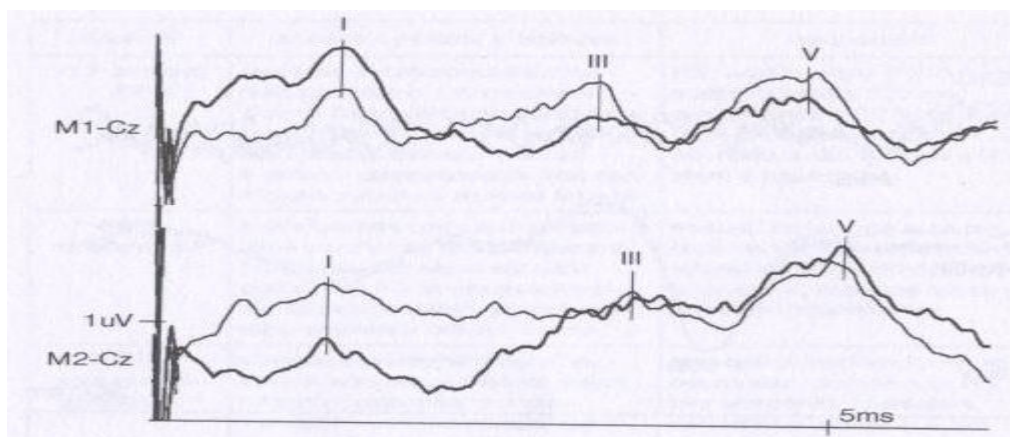
### 5.5.1 Záznam – zrakové EP (VEP)



obr.18 nahoře – normální nález, dole – stav po retrobulbární neuritidě

Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.56

### 5.5.2 Záznam – kmenové EP (BAEP)

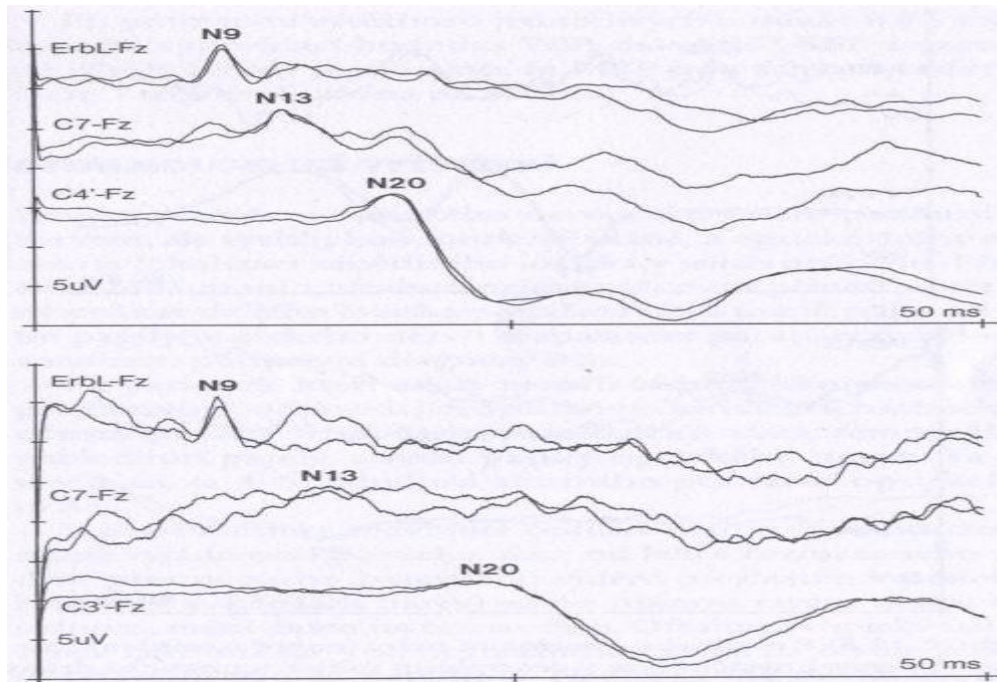


obr.19 Krátkolatentní odpovědi generované sluchovou dráhou

nahoře – normální nález při levostranné stimulaci, dole – demyelinizační léze při pravostranné stimulaci

zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.54

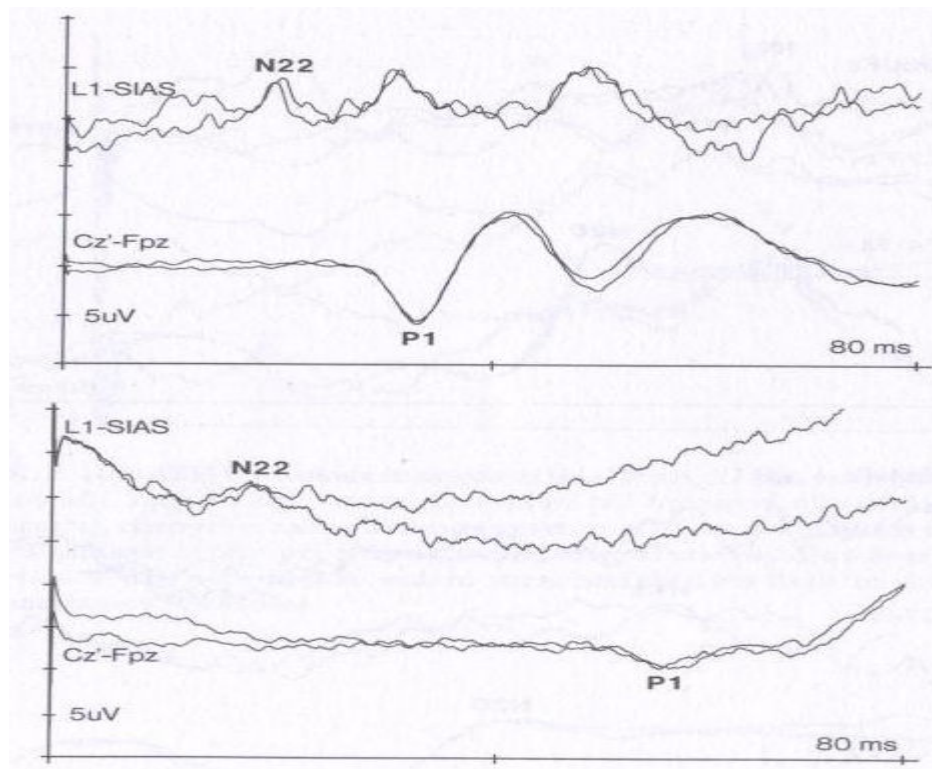
### 5.5.3 Záznam – Somatosenzorické EP (SEP)



obr.20 Stimulace periferních nervů na akrech končetin v místech jejich průběhu  
nahore- normální nález, dole- demyelinizační léze v centrálním úseku senzorické dráhy u pacientky s RS  
Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.58



#### 5.5.4. Záznam – motorické EP (MEP)



obr.21 Stimulace motorického kortexu s následným snímáním odpovědi ze svalů

nahoře – normální nálezy, dole – smíšená, převážně demyelinizační léze v centrálním úseku senzomotorické dráhy u pacientky s RS

Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.59

## 5.6 Sérové markery

Velmi nadějným se zdálo vyšetřování sérových protilátek proti myelinovým antigenům – MBP a MOG (myelinový oligodendrocytární glykoprotein). Studie ukazují signifikantně zvýšené riziko vývoje RS pro pacienty s pozitivitou příslušných sérových protilátek. Bohužel tato data nebyla potvrzena.

MBP tvoří největší, asi 30 % podíl mezi myelinovými proteiny a je tradičně považován za hlavní cíl imunitní odpovědi u RS. Výsledky detekce sérových proteinů a mozkomíšních protilátek proti MBP u pacientů s RS jsou rozporuplné, ikdyž se protilátky převážně našly ve zvýšené míře u pacientů s RS oproti kontrolním jedincům. Je to dáno jednak různými imunochemickými metodikami detekce protilátek a zřejmě i různými populacemi pacientů s RS. Četnost anti-MBP protilátek vzrůstá u pacientů s RS po první atace (12 %) do období relaps-remitujícího (32 %) a dále v chronické progresi (40 %). Jsou považovány za ukazatele neurologického

poškození spíše než za primární příčinu.

MOG může být důležitým imunitním terčem u RS, protože zaujímá pouze malou část myelinových proteinů (nejvíce 0,05 %). MOG je specifickým proteinem CNS, je lokalizován výlučně na zevní části oligodendroglální membrány a myelinu a je silně imunogenní.

U pacientů s RS byla zjištěna zvýšená frekvence buněk produkujících protilátky proti MBP nebo proteolipidový peptid. U řady pacientů s RS se našly protilátky proti extracelulární části MOG s převahou IgM třídy.

Protilátky proti MOG se vyskytují v séru a mozkomíšním moku u třetiny pacientů již v době první ataky RS. U meningitid tyto protilátky mizí, u RS přetrvávají.

Pacienti se sérovými anti-MOG a anti-MBP protilátkami měli relapsy častěji a dříve než pacienti bez těchto protilátek. Séropozitivní pacienti pro obě protilátky vyvinuli druhou atakou klinicky jistou RS častěji a dříve oproti séronegativním pacientům. V jiné studii pacienti s oběma typy protilátek proti MOG a MBP měli druhou ataku významně dříve než séronegativní pacienti.

Následné průřezové studie zabývající se porovnáním pacientů s RS a kontrol z hlediska anti-MOG protilátek přinesly rozporuplné výsledky. Protilátky proti MOG jsou v mozkomíšním moku pacientů s RS zvýšeny ve srovnání s kontrolními jedinci. Anti-MOG protilátky byly zvýšeny u pacientů s první atakou RS. Vyšší anti-MOG protilátky byly nalezeny u pacientů s atakou a u sekundárně progresivních pacientů s RS při srovnání s pacienty v remisi nebo zdravými kontrolami. Hladina protilátek IgG, ale ne IgM, proti nativnímu proteinu MOG měřená vysoce citlivým testem byla u pacientů s RS zvýšena oproti různým kontrolním skupinám. Naproti tomu sérové anti-MOG protilátky IgM a IgG měřené radioimunotestem v kapalně fázi byly nalezeny se stejnou četností u pacientů s RS a i u zdravých jedinců.

V dalších studiích se ukazuje, že přítomnost anti-MOG protilátek u pacientů s RS je podobná jako u pacientů s různými neurologickými diagnózami.

Poslední studie vyvrátily naděje vkládané do antimyelinových protilátek k prognózování pacientů s první atakou RS, nepotvrdila se souvislost mezi přítomností antimyelinových protilátek a častějším přechodem nebo vyšším rizikem konverze do klinicky jisté RS.<sup>[17,21]</sup>

## 5.7 Optická koherentní tomografie (OCT)

Je nová vyšetřovací metoda využívající světlo blízké infračervenému záření s vysokou rozlišovací schopností kolem 5  $\mu\text{m}$ . Metoda je velmi jednoduchá, zcela neinvazivní a umožňuje vyšetřit strukturu zrakového nervu v místě výstupu ze sítnice. Zrakový nerv se zde skládá z čistých axonů bez myelinových obalů a jeho tloušťka odráží degenerativní změny mozku. Longitudinální sledování změn zrakového nervu pomocí OCT představuje velmi nadějnou metodu pro sledování aktivity nemoci a odpovědi na léčbu.<sup>[17]</sup>

## 6. LÉČBA

Terapeutické postupy u RS prochází neustále dramatickým vývojem. Léčba, která se dnes používá, je zaměřená na úlevu od potíží, prevenci relapsů a zpomalení progresu onemocnění v zájmu co nejlepšího zachování kvality života postiženého. [3] Lékařský poradní výbor Národní MS společnosti v USA již dlouhou dobu doporučuje, aby si pacienti s RS začali léčit co nejdříve po stanovení diagnózy relabující RS. V některých případech je ohroženým pacientům doporučováno s léčbou začít už před potvrzením diagnózy. Včasná diagnóza je důležitá proto, že u většiny pacientů se v průběhu času objeví významný handicap a není možné dopředu říci, zda bude průběh nemoci benigní. Výzkumy ukazují, že k poškození nervových vláken, které vede k rozvoji vad, dochází již od počátku onemocnění. Schválené léky pro léčbu RS snižují počet a závažnost relapsů, počet a velikost nových lézí a nárůst handicapu. Dále někteří odborníci tvrdí, že léčba je nejvíce účinná v počátečních stádiích nemoci a pozdější zahájení léčby je spojeno s větším handicapem a větším rozsahem poškození podle vyšetření NMR. Ve fázi prvního izolovaného syndromu by měla být zahájena včasná protizánětlivá léčba, která může zásadně změnit nepříznivý průběh onemocnění. Nedílnou součástí musí být následný, pečlivý monitoring a u pacientů, kteří neodpovídají na vstupní terapii, je indikováno zesílení či změna protizánětlivé léčby.

Jako klinicky izolovaný syndrom (CIS, clinically isolated syndrom) označujeme první neurologické obtíže, které jsou podezřelé z možnosti budoucího rozvoje RS. Stále se ozývají hlasy, podle kterých není časná léčba nutná. Říkají, že pokud se RS neléčí, má často příznivý průběh. V průběhu času se ale těžko odliší příznivý průběh od úspěchů léčby. Další názor tvrdí, že schválené léčba je pouze krátkodobě a částečně účinná. Nebylo prokázáno, že léčba zabraňuje rozvoji handicapu v delším časovém horizontu. [17,22,23]

Obecně se rozlišuje léčba akutního stadia RS při zhoršení neurologických příznaků a léčba dlouhodobá, zaměřená na ovlivnění vlastního průběhu onemocnění, tzn. na snížení počtu atak a na zastavení progresu onemocnění. [3]

## 6.1 Léčba akutní ataky

Léčit je třeba každou ataku, jejíž neurologické příznaky pacienta obtěžují a trvají alespoň 24 hodin . Akutní ataka představuje náhlé vzplanutí zánětu, je proto nutné začít s léčbou co nejdříve. Lékem 1. volby (DMD) je metylprednison podávaný nitrožilně. Podává se celkem 3-5g rozděleně v několika dnech, pak se pokračuje postupně klesajícími dávkami. [3,24]

Ne vždy mají steroidy očekávaný či dostatečný efekt. Jednou z příčin tohoto problému může být samotný steroidní receptor, který může steroidy nedostatečně vázat, případně vykazovat sníženou aktivitu. Vždy je nutné také vyzkoušet jiný glukokortikoid, pokud pacient na methylprednison či prednison dostatečně nereaguje. Zpravidla se nepoužívají dlouhodobě působící kortikoidy typu dexamethasonu a betmethasonu pro nemožnost napodobit jejich podáváním fyziologický rytmus uvolňování steroidních hormonů z nadledvin. Jsou však pacienti, u nichž jiná možnost není. Podání ACTH v léčbě ataky RS se omezuje v současné době pouze na případy, kdy není možno použít kortikoidy, navíc jeho účinnost postupem choroby u většiny pacientů klesá až k úplné neúčinnosti, často již po 3-5 následujících dávkách. Navíc není v současné době na našem trhu dostupný pro intravenózní použití a někteří pacienti jsou na uměle připravený analog ACTH alergičtí. [24,25]

Během podávání vysokých dávek glukokortikoidů se přidává kalium, dále se chrání trávicí trakt a pokud jde o aktivní chorobu s opakovaným podáváním kortikoidů, provádí se opatření proti osteoporóze. Proto by pacient - u něhož je jasné, že se v průběhu léčby opakovaně kortikoidům nevyhne - měl mít změřenou kostní hustotu denzitometrickým vyšetřením. Zásadní vliv na hustotu kostní tkáně má především hladina pohlavních hormonů a pohyb ve vertikále. U žen se objevuje osteoporóza nejčastěji v menopauze, u mužů s RS najdeme snížené hladiny testosteronu a platí pro ně tedy totéž jako u žen. Pohyb ve vertikále by měl představovat nejlépe 30 minut rychlé chůze denně. To vysvětluje, proč u nepohyblivých pacientů dochází k rozvoji osteoporózy i bez současného podávání kortikoidů.

Pokud je pacient z jakéhokoli důvodu bez léčby, je nutno po skončení podávání vysokých dávek dodržet tzv. „taper“, tzn. pozvolné snižování dávek až do úplného vysazení. Začínáme s 40- 100 mg prednisonu, snižujeme každý 2.- 5. den o 5 – 10 mg. Náhlé vysazení má za následek tzv. “rebound fenomén“, tedy znovuvzplanutí aktivity zánětu a zároveň rizika spojená s insuficiencí osy hypofýza – kůra nadledvin.

[1,2]

Pacient dále musí být preventivně zajištěn před nežádoucími účinky kortikoidů, proto podáváme vápník (500 mg denně), vitamín D (stačí například 2 kapky Infadinu denně), podle potřeby antacida, draslík, dieta s omezením cukrů).

Glukokortikoidy zmenšují zánětlivou reakci, a tím urychlují zotavení z relapsu. Klinické studie však prokázaly, že dlouhodobě nemohou zabránit relapsům ani změnit průběh choroby. Pokud nedojde k ústupu příznaků do 3 týdnů, lze podat jednorázově cyklofosfamid (vyžaduje opatrnost u žen ve fertilním věku). V tomto případě je nutné prodiskutovat plánování gravidity a antikoncepci.

[26]

U žen v menopauze je vhodný zevní přísun pohlavních hormonů (tzv. HRT - hormonální substituce). U mužů se zjištěnou osteoporózou je nutno zjistit hladinu testosteronu a případně pak dodávat zevně. [12]

### **6.1.1 Nežádoucí účinky léčby kortikoidy**

#### **6.1.1.1 Diabetes**

Kortikoidy mohou vést k hyperglykemii. Pokud se hladiny cukru v krvi zvýší, je nutno upravit léčbu RS tak, aby se kortikoidy mohly vysadit nebo jejich dávky snížit. Stejně se postupuje i u pacientů, kteří cukrovkou onemocněli již dříve. Úprava váhy a dietního režimu musí být samozřejmostí. [3]

#### 6.1.1.2 Katarakta, glaukom

Po dlouhodobě vysokých dávkách se může vyvinout šedý zákal (katarakta) způsobující poruchu zraku. Velmi vzácně se může vyvinout či zhoršit již existující zelený zákal (glaukom). [3]

#### 6.1.1.3 Žaludeční obtíže

Žaludeční obtíže patří mezi nejčastější příznaky léčby glukokortikoidy. Velmi vzácně dojde skutečně k vývoji žaludečního vředu, a to i u osob, které vředovou chorobou netrpěly. Přispívají k tomu i další faktory jako je psychický stres, infekce nebo operační výkon. Jakmile se sebemenší zažívací obtíže objeví, je nutno ošetřit tuto stránku léčby a přidat léky zklidňující žaludeční sliznici a chránit ji před poškozením. [3]

#### 6.1.1.4 Změna váhy

Část pacientů má sklon přibývat na váze, menší procento jich na váze ubývá. S přírůstkem váhy se při dlouhodobě vysokých dávkách kortikoidů vyvíjí tzv. "měsíčkovitý obličej", který mizí s přerušением léčby. Pacienti, kteří mají sklon na váze přibývat, musí hlídat příjem potravy, protože kortikoidy vedou ke katabolismu bílkovin a potřeba jejich náhrady zvýší organismu často neúměrně pocit hladu, aby si tělo zajistilo, že budou doplněny. [3]

#### 6.1.1.5 Zvýšená hladina triglyceridů a cholesterolu

Sledování plazmatické hladiny triglyceridů a cholesterolu, se vztahem vývoji aterosklerózy, je také nutné, protože se zvláště u geneticky disponovaných jedinců může při kortikoidní léčbě zvýšit. Dietní opatření většinou stačí, pokud ne, je na místě podávání léků na snížení těchto hladin. Úprava váhy je samozřejmostí. U pacientů s dalšími interními chorobami, zvláště v souvislosti s vyšším věkem, jako jsou hypertenze a ischemická choroba srdeční, je nutná opatrnost a podávání kortikoidů – co možná po nejkratší dobu - konzultovat s jejich ošetřujícími lékaři. Pocity bušení srdce se u jinak interně zdravých osob vyskytují vzácně. [3]

#### 6.1.1.6 Psychické problémy

Psychické problémy se mohou vyskytnout nejen u vysokých, ale i nízkých dávek kortikoidů. Jsou neobyčejně různorodé a nepředvídatelné. Nejčastěji se vyskytuje deprese, dále pak pocity euforie, nespavost, pocity neklidu a roztěkanosti. Podle možnosti je nutné upravit dávky kortikoidů nebo přidat léky zmírňující průvodní stavy.

[3]

#### 6.1.1.7 Strie

Dlouhodobá léčba kortikoidy může vyvolat tvorbu strií (pajizévek) na kůži. Ve chvíli jejich výskytu lze zkusit přechod na jiný kortikoid. Ke stejné taktice vede i výskyt akné. [3]

#### 6.1.1.8 Infekce

Výskyt infekcí většinou není u pacientů s RS významně vyšší než před terapií kortikoidy. Pokud ano, měli by být vyšetřeni imunologicky, dávky by měly být upraveny a opakované infekce řešeny. Při rozvoji infekce by měl být pacient s RS vždy včas léčen antibiotiky a je-li léčen kortikoidy dlouhodobě, měla by se zároveň zvýšit jejich dávka asi na 20 mg denně. Při stresu (infekce je jedním ze stresových faktorů) potřebuje organismus obecně více steroidů. Jejich produkce v normálním organismu během infekce stoupá. U pacienta, který právě prodělává kortikoidní terapii však toto přirozené zvýšení produkce v kůře nadledvin nemusí být dostatečné. [3]



## 6.2 Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy

Všechny současné léčebné možnosti RS v zásadě spočívají v tlumení zánětlivých projevů – z toho vyplývá, že protizánětlivý efekt je nejvyšší v počátečních fázích choroby, kdy hraje v patogenezi RS zánět dominantní úlohu, ale postupně efekt klesá v závislosti na trvání choroby a na narůstajícím objemu nevratně poškozené nervové tkáně.[27]

Podle Světové zdravotnické organizace je při aktivním průběhu RS (mezinárodně je aktivita definována jako přítomnost dvou atak během dvou let), indikována léčba tzv. DMD. Tyto léky ovlivňují přirozený průběh onemocnění, snižují počet atak, některé mají vliv na progresi onemocnění. Mezi DMD patří interferon beta a glatiramer acetát (GA). V ČR není bohužel řada pacientů z důvodu přísných pravidel nastavených Státním úřadem pro kontrolu léčiv léčena uvedenými DMD a to ve fázi, kdy by z této léčby mohli nejvíce profitovat.[12]

### 6.2.1 Léky první volby

#### 6.2.1.1 Interferon beta (obr.22)



obr.22 Interferon beta

zdroj : <http://www.pharmaceutical-technology.com/projects/parkville/images/fig5.jpg>

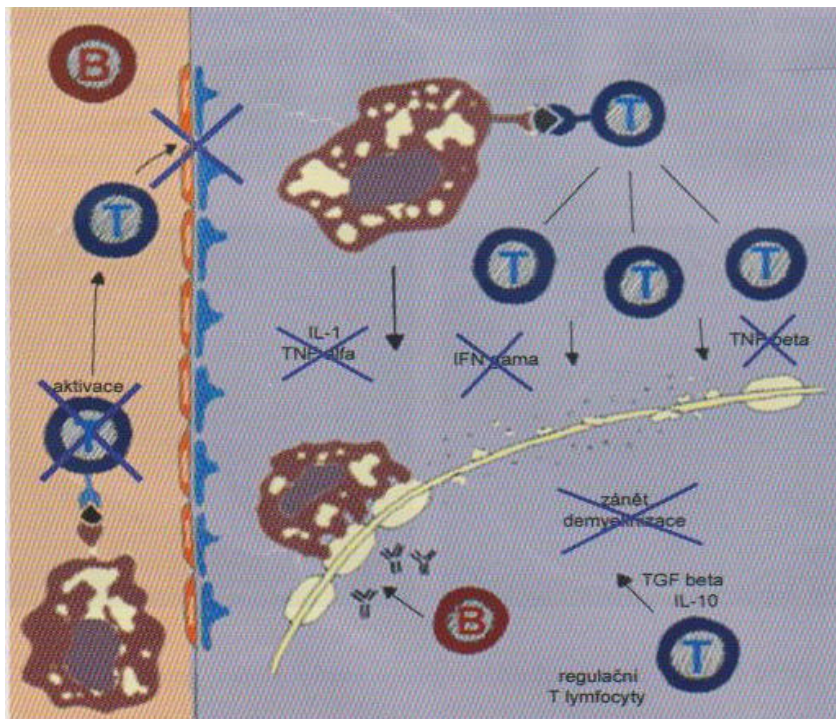
Interferon beta (IFN $\beta$ ) je prodáváný pod obchodními názvy *Avonex*<sup>®</sup>, *CinnoVex*<sup>®</sup>, *ReciGen*<sup>®</sup> a *Rebif*<sup>®</sup>. Je to cytokin s komplexním vlivem na autoimunitní děje u RS – snižuje aktivaci i průnik autoagresivních T-lymfocytů do CNS, snižuje produkci prozánětlivých cytokinů, naopak zvyšuje tvorbu protizánětlivých cytokinů a zlepšuje funkci regulačních T-lymfocytů.<sup>[26,27]</sup>

Do třídy I byly zařazeny IFN $\alpha$  a IFN $\beta$ , které jsou si velmi podobné a jejich geny jsou umístěny na stejném chromozomu. Třídu II tvoří IFN $\gamma$ , který je v podstatě tvořen jen lymfocyty, které byly aktivovány tím, že potkaly svůj antigen, tedy strukturu, pro jejíž rozpoznání jsou uzpůsobeny a proti které umí vyvolat imunitní útok. Gen pro IFN $\gamma$  je umístěn na jiném chromozomu.

Pro léčbu remitentní RS je účinný IFN $\beta$  označovaný jako IFN $\beta$ 1b. Toto označení je vyhrazeno pro IFN $\beta$ . IFN $\beta$  -1a má podobné účinky, jeho molekula je totožná s lidskou, protože je vyráběn vložením genetické informace do buněčné linie z vaječníků čínských křečků.<sup>[3,28,29]</sup>

#### **6.2.1.1.1 Mechanismus působení (obr.23)**

Jde především o působení proti aktivitám INF- $\gamma$ , Který je produktem aktivovaných T-lymfocytů a spouští kaskádu stimulace imunitního systému. Má i vliv na snížení exprese adhesivních molekul zodpovědných za průnik zánětlivých buněk do CNS. Důsledkem toho je snížení zánětlivé aktivity v CNS, což pozorujeme jako uzavření hematoencefalické bariéry a snížení až vymizení vychytávání gadolinia na MRI. Výrazně se také zpomaluje nárůst ložisek dokazatelná pomocí MRI.<sup>[29]</sup>



obr.23. Interferon beta – Mechanismus účinku

zdroj: Postgraduální medicína 2004, 6, č.4.– Roztroušená skleróza – Eva Havrdová, Dana Horáková

### **6.2.1.1.2 Nežádoucí účinky**

Především v prvních měsících přináší aplikace interferonů nepříjemné vedlejší účinky: lokální reakce v místě vpichu (zarudnutí, zduření, bolestivost) a tzv. „flu-like“ syndrom (chřipkové příznaky – zimnice, zvýšená teplota, bolesti kloubů a svalů, únava). Těmto příznakům, které trvají několik hodin, lze u více než poloviny pacientů předejít podáváním nesteroidních antirevmatik typu ibuprofenu či diklofenaku. Interferony mohou dále způsobit zvýšení jaterních testů, snížení počtu bílých a červených krvinek či krevních destiček, mohou se objevit protilátky proti štítné žláze či játrům. Proto je nutná pravidelná kontrola krevních testů pacienta. U některých pacientů může podání interferonu beta zhoršit příznaky deprese.

[15,29,56]

### 6.2.1.2 Glatiramer acetát (obr.24)



obr.24 Glatiramer acetát

GA (copolymer-1, *Copaxone*<sup>®</sup>) je heterogenní, ale standardizovaný kopolymer syntetických polypeptidů L-glutaminu, L-lysinu, L-alaninu a L-tyrosinu, o průměrné molekulové hmotnosti 6 400 Da není přirozenou součástí lidského imunitního systému, jde o uměle vytvořený antigen, který skladbou a poměrem aminokyselin připomíná myelinový bazický protein (MBP). Předpokládané patogenní mechanismy a klinické účinky GA určují jeho zařazení mezi imunomodulační léky, skupinu tzv. léků modifikujících onemocnění (DMD – disease-modifying drug).

GA je v České republice dostupný pod obchodním názvem *Copaxone*. [26,27,30]

Publikované klinické studie jasně prokazují, že čím dříve je léčba GA zavedena, tím větší je jeho schopnost zabránit nárůstu definitivního poškození nervového systému. Naopak v situaci pokročilé choroby, kdy jsou již značné ztráty v CNS, je čím dál více shody, že léčbu nemá smysl zahajovat. Výjimku tvoří pouze pacienti s četnými relapsy. Proto je důležité včasné stanovení diagnózy a včasné zahájení léčby. I když na počátku onemocnění se RM neprojevuje jasnými symptomy a pacient má téměř normální neurologický náález, choroba přesto pokračuje a

oddalováním léčby roste riziko nezvratného poškození CNS. Mezinárodní konsenzus doporučuje zahájit léčbu GA či jinými DMD co nejdříve.

Efektivita léčby DMD není u všech pacientů stejná. O reakci na podané léky rozhoduje genetická výbava pacienta (pacient může mít například vrozeně vadný receptor pro steroid či interferon).

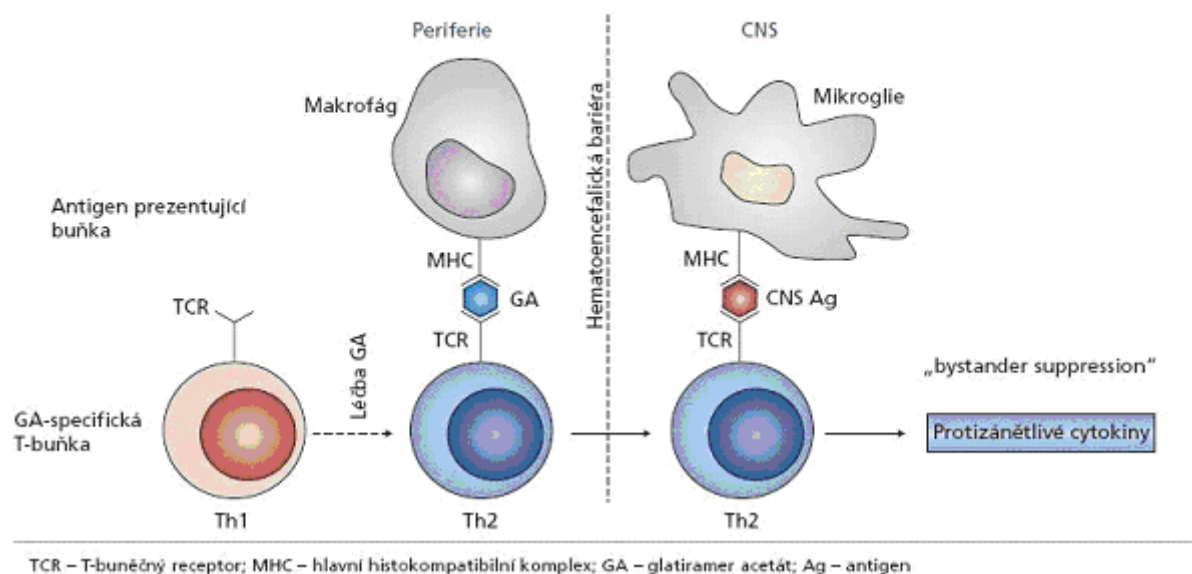
Nesplňuje-li pacient kritéria pro léčbu DMD nebo nesnáší-li je, lze zvážit zavedení imunosuprese malými dávkami kortikosteroidů a/nebo imunosupresivy typu azathioprinu či metotrexátu. Klinické studie prokázaly alespoň částečnou účinnost těchto léků u RS.<sup>[55,56]</sup>

#### **6.2.1.2.1 Mechanismus účinku**

Významnou roli hrají GA-specifické T-buňky subpopulace Th2 (T-helper-2) z periferní krve, které však mají schopnost reaktivace po průniku hematoencefalickou bariérou i v nervové tkáni. Byla prokázána zkřížená reakce GA-specifických T-buněk s MBP a dalšími myelinovými antigeny a schopnost těchto specifických T-buněk produkovat protizánětlivé cytokiny typu interleukinu (IL)-4 a transformující růstový faktor- $\beta$ , které postupně tlumí aktivitu okolních autoagresivních (encefalitogenních) T-buněk a jsou schopné potlačovat T-buněčnou odpověď i na jiné myelinové proteiny, zkříženě reagující s GA. Tento tzv. „bystander suppression“ mechanismus je považován za centrální článek mechanismu účinku GA (obr.25).<sup>[30]</sup>

Mechanismus účinku GA lze rozdělit do 3 fází:

- tvorba GA-specifických Th2-buněk v periférii;
- migrace těchto T-buněk do CNS;
- reaktivace T-buněk v CNS s myelinovými antigeny a uvolňování protizánětlivých cytokinů, redukce zánětu a následně i demyelinizace mechanismem „bystander suppression“.



obr.25 Mechanismus působení GA

zdroj: Farmakoterapie – časopis o léčích 3/2006 -Praha : Farmakon Press s.r.o

GA se váže na MHC molekuly II. třídy buněk prezentujících antigen (APC) a je rozpoznáván pomocí jejich antigen-specifických T-buněčných receptorů (TCR). Subpopulace buněk Th1 CD4<sup>+</sup> secernuje prozánětlivé cytokiny, interferon- $\gamma$  podmiňující aktivaci makrofágů. (pokud se tento odstavec váže k obr. 28. tak tam nejsou nikde Th1 CD4<sup>+</sup> buňky) [15,30]

#### 6.2.1.2.2 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou GA patří lokální reakce v místě vpichu (obr.26) a bezprostřední systémové postinjekční celkové reakce.





obr.26: Reakce v místě vpichu

zdroj: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Copaxone\\_Injection\\_Site\\_Reaction.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Copaxone_Injection_Site_Reaction.JPG)

Dosud nebyla zaznamenána žádná porucha imunitního systému, závažná infekce ani maligní onemocnění.

Procento shora zmíněných nežádoucích účinků je relativně nízké, jedná se přibližně o 8 – 12 % pacientů léčených GA, kteří vykazují lokální a systémové reakce. Systémové nežádoucí reakce bezprostředně po injekci GA se vyskytují asi u 10 % pacientů a zahrnují zčervenání, celkovou slabost, nauzeu, bolesti kloubů, pocit svalové ztuhlosti, bolesti na hrudníku, palpitaci a úzkost. Symptomy mají zpravidla transitorní charakter, spontánně ustupují a nevyžadují specifickou léčbu. Vznikají po vpíchnutí látky do malé žíly, což způsobí vyplavení histaminu a alergickou reakci. Lokální reakce v místě injekce GA jsou běžným nežádoucím účinkem, výskyt lze snížit zácvikem pacientů ve správné technice aplikace injekce. Patří sem především otok a podkožní bolestivé bulky, které vytváří depo aplikovaného GA a spontánně mizí s postupnou resorpcí léčiva.

Lokální lipoatrofie, vznikající v místě opakovaného vpichu injekce GA, je nevratný lokální nežádoucí účinek, vyžadující měnit pravidelně místo aplikace injekce, nebo dokonce ukončit léčbu.[15,30]

Vzácně se mohou vyskytovat závažné alergické reakce jako kožní vyrážka (červené tečky nebo kopřivka), otok víček, tváře nebo rtů, náhlá dušnost, křeče (záchvaty), mdloba.

Další nežádoucí účinky spojené s užíváním *Copaxone*<sup>®</sup> jsou uvedeny v tabulce 3

<b>Orgánový systém</b>	<b>Velmi časté (&gt;1/10)</b>	<b>Časté (&gt;1/100,&lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (&gt;1/1000,&lt;1/100)</b>
<b>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</b>	Reakce v místě vpichu, bolest na hrudi, chřipkový syndrom, slabost, bolest v zádech, bolest hlavy, bolest	Alergická reakce, zimnice, otok tváře, horečka, bolest v bocích, cysta, lokální reakce, únava, bolest šije, nádory	Sebevražedný pokus, absces, celulitida, příznaky kocoviny, kýla, hypotermie, zánět, poruchy sliznic, postvakcinační syndrom
<b>Kardiovaskulární poruchy</b>	Rychlé bušení srdce (palpitace), rozšíření krevních cév (vazodilatace)	Mdloba, zvýšení krevního tlaku, migréna, zrychlení srdeční činnosti, cévní poruchy	Extrasystoly (porucha srdečního rytmu), bledost, křečové žíly
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zácpa, průjem, nevolnost	Ztráta chuti, poruchy polykání, neudržení stolice, zánět žaludku a střev, poruchy funkce konečníku, zánět dutiny ústní, zubní kaz, poruchy zubů, zvracení	Jícnový vřed, krvácení z konečníku, zánět střev, zvětšení jater, zvětšení slinné žlázy
<b>Endokrinní poruchy</b>			Zvětšení štítné žlázy, zvýšená aktivita štítné žlázy
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Drobné modřinky, onemocnění mízních uzlin	Změny počtu krevních buněk (eosinofilie), zvětšení sleziny
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Otok, periferní otok, přírůstek na váze	Intolerance alkoholu, dna
<b>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</b>	Bolest kloubů	Zánět kloubů	Poruchy šlach, zánět kloubního pouzdra
<b>Poruchy nervového systému</b>	Úzkost, deprese, závrať, zvýšení svalového napětí	Abnormální sny, fyzický neklid, ztráta paměti, poruchy rovnováhy, zmatenost, poklesávání při chůzi, nervozita, rychlé mimovolné pohyby očí (nystagmus), ospalost, poruchy řeči, psychická a fyzická strnulost, třes	Dobrá nálada, halucinace, nepřátelské chování, manická reakce, svalové křeče, zánět nervů (neuritis), poruchy osobnosti, strnulost šije (tortikolis)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dušnost	Bronchitida, zhoršení kašle, rýma, alergická rýma, senná rýma, zástava dechu, krvácení z nosu, křeč hrtanu, plicní poruchy, poruchy hlasu	
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	Vyrážka, pocení	Dvojité vidění, ušní poruchy, bolest uší, oční poruchy, zánět středního ucha (otitis media), poruchy chuti,	Oční zákal (katarakta), poškození rohovky, nitrooční krvácení, rozšíření zornice, zánět vnějšího ucha (otitis



		poruchy zorného pole	externa), pokles horního víčka
<b>Urogenitální poruchy</b>		Plísňová infekce pochvy, zánět močového měchýře (cystitida), menstruační bolest, impotence, menstruační poruchy, pozitivní výsledek na abnormální buňky (podezřelá Papanicolaouova skvrna), zadržování moče, poruchy močových cest, nutkavé močení	Potrat, zduření prsů, krev v moči, bolest ledvin, poruchy vaječníků, bolestivá dlouhotrvající erekce, prostatické obtíže, zánět ledvin, poruchy varlat, abnormální nález v moči, poševní krvácení, vulvovaginální obtíže

Tabulka 3 Nežádoucí účinky COPAXONE [31]

## 6.2.2 Léky druhé volby

Podávají se v případě nedostatečné odezvy na DMD, nebo když je nelze použít – nejčastěji z finančních důvodů.

### 6.2.2.1 Injekční imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) představují u RR-RS léky druhé volby. Nitrožilně podávané vysoké dávky protilátek od zdravých dárců se obecně podávají lidem, kteří mají vrozený defekt tvorby protilátek, a jejichž imunitní systém by si tedy neporadil ani s nejbanálnějšími infekcemi, dále pak k léčbě těžkých stavů, kdy hrozí selhání imunity a v posledních letech i k léčbě některých autoimunitních onemocnění. Je popsáno několik mechanismů účinku: IVIG obsahují antiidiotypové protilátky, modulují aktivitu přirozené buněčné i komplementové imunity, interferují s proliferací T i B-lymfocytů, podporují remyelinizaci. V případě RR-RS představují IVIG vhodnou variantu léčby u pacientů s opakovanými infekty (někdy v přímé souvislosti s prokázaným imunodeficitem), které jsou závažným vyvolávajícím faktorem relapsů RS. Dalším důvodem volby IVIG může být nemožnost zavedení účinné imunosuprese. IVIG jsou také jedinou léčebnou možností u kojících pacientek s aktivní RS a léčbu lze v těchto případech zahájit již za 24–48 hodin po porodu.[31]

### 6.2.3 Léky třetí volby

#### 6.2.3.1 Azathioprin (Imuran®)

Azathioprin je řazen mezi léky třetí volby, tedy měl by být zaveden tam, kde není možné zavést léky první ani druhé volby. Není obecně pokládán za „klasické“ cytostatikum, ale za modulátor imunitního systému. Moduluje (vyladuje) totiž funkce imunitního systému tak, že omezuje množení buněk, které jsou v imunitním systému aktivovány.

Používá se již několik desetiletí, a to nejen u RS, ale především v transplantační medicíně – brání totiž odhojení transplantovaného štěpu. [30, 32]

Před zahájením terapie azathioprinem se dnes již standardně vyšetřuje genomová DNA na přítomnost alelických variant enzymu thiopurinmetyltransferázy (TPMT). Homozygoti pro nefunkční alelu jsou TPMT ohroženi vzácnou komplikací léčby azathioprinem – útlumem kostní dřeně. U homozygotů i heterozygotů s nefunkční alelu TPMT volíme pak jiné imunosupresivum. Normální aktivita TPMT však předem nevylučuje případnou nesnášenlivost azathioprinu ani riziko hepatopatie. [32,33]

#### **6.2.3.1.1 Mechanismus účinku**

Mechanismus účinku azathioprinu zahrnuje inhibici syntézy purinových bází de novo (pomocí methyl-thio- inosin-monofosfátu, který vzniká pomocí enzymu thiopurin-metyl transferázy) a inkorporaci thioguaninových nukleotidů do DNA a RNA, což vede k inhibici transkripce DNA a jejímu poškození. Těmito mechanismy je inhibována i aktivita T a B lymfocytů. [32,33]

#### **6.2.3.1.2 Nežádoucí účinky**

Může vyvolávat pocit nevolnosti až zvracení. Vzácně se vyskytuje absolutní nesnášenlivost (idiosynkrasie) s horečkami, průjmy a zvracením. Pokud takový pacient požije další tabletu azathioprinu, objeví se tato reakce vždy znovu. Mírné nevolnosti většinou po několika týdnech vymizí.

Zvláště v začátku léčby (a opakovaně v prvních třech měsících) je nutné vyšetřovat krevní obraz a jaterní testy, v případě odchylky od fyziologických hodnot je nutné přikročit ke snížení dávky nebo i vysazení léku, i když skutečné poškození jater se ještě neprojevilo. [32,33]

#### **6.2.4. Cytostatika**

K léčbě RR- RS se využívají i léky, které se řadí do skupiny cytostatik. Jejich základní vlastností je schopnost zabránit množení buněk. Autoagresivní lymfocyty jsou rozpoznáním antigenu stimulovány k množení, léčebnou snahou je tomuto množení zabránit. Cytostatika jsou schopna bránit především těm buňkám, které se množí velmi aktivně, neboť jejich metabolismus je k působení cytostatik nejcitlivější. Ovlivňování choroby by mělo být dlouhodobé, protože její aktivita je dlouhodobá. Zahájení léčby musí být vždy zvažováno tak, aby předpokládaný účinek převýšil riziko. Používané dávky cytostatik jsou velmi malé, což umožňuje i jejich obvyklá kombinace s malými dávkami kortikoidů. [3]

##### **6.2.4.1 Cyklofosfamid**

Je nepochybně jedno z nejúčinnějších dosud užívaných imunosupresiv z důvodu jeho malé toxicity. U RS se stále hledá nejvýhodnější dávkování, které by pacienta co nejméně zatížilo a přitom bylo dostatečně účinné.[32]

##### **6.2.4.1.1 Mechanismus účinku**

Samotný cyklofosfamid je neúčinný, cytostatický účinek má až jeho metabolit vznikající v játrech: 4-hydroxycyklofosfamid. Ten vzniká působením mikrozomálního enzymatického systému cytochromu P-450. Metabolit se vyskytuje ve dvou formách (tautomerie) - jako 4-hydroxycyklofosfamid a aldofosfamid, které jsou navzájem v rovnováze. V buňkách se pak aldofosfamid rozpadá na aktivní cytotoxický produkt fosforamid-N-yperit a na akrolein. Fosforamid-N-yperit je bifunkční alkylační látka. Je

nutno pravidelně odebírat krev na zjištění hodnot krevního obrazu. Pokud je pokles příliš velký, dávka cyklofosfamidu se při příštím podání sníží. [33,58]

#### **6.2.4.12 Nežádoucí účinky**

Podávání léčiva může vyvolat zvracení, které není způsobeno vlivem na zažívací trakt, ale vlivem na CNS – jde o tzv. centrální zvracení. Zvracení lze blokovat preventivním podáním antiemetik.

Cyklofosfamid může poškodit močové cesty. Při nedodržení pitného režimu hrozí tzv.hemoragická cystitida. Každá infekce močového měchýře nebo močových cest proto musí být přeléčena antibiotiky.

U některých jedinců může vést dlouhodobé podávání cyklofosfamidu k útlumu krvetvorby, proto je podání další dávky bez kontroly krevního obrazu nepřijatelným rizikem.

Dlouhodobé podávání vysokých dávek vede k selhání funkce vaječníků a varlat. U žen je pravděpodobnost ovlivnění plodnosti minimální. Riziko pro plod je při likvidaci množících se buněk zcela zásadní a je proto vždy nutné těhotenství přerušit. U pacientů s opakovaným výskytem jakéhokoli oparu nelze cyklofosfamid podávat, protože by došlo k aktivaci této infekce. Je nutno volit jiné postupy, nebo při krátkodobém podání pokrýt nebezpečné období léky omezující množení viru oparu. Dalším nežádoucím účinkem je výskyt nádorového onemocnění, proto je nutno jednou ročně provádět tzv.onkologický screening.[33,34,54]

#### **6.2.4.2 Mitoxantron**

Jedná se o velmi účinné cytostatikum, které se všude ve světě užívá u rychle se zhoršující RS k zastavení aktivity nemoci, bez ohledu na její stadium (tedy u remitentní i chronicky progresivní RS).[33,59]

#### **6.2.4.2.1 Mechanismus účinku**

Mitoxantron je látka příbuzná antracyklinům a řadíme ji tedy mezi protinádorová antibiotika. Mechanismus jeho cytotoxického působení spočívá v tvorbě interkalačních vazeb DNA, což je pevné spojení obou vláken DNA. To vede ke zlomům molekuly DNA a k poruchám transkripce („kopírování“ úseku DNA do RNA) i replikace („kopírování“) DNA před rozdělením buňky.<sup>[35,59]</sup>

#### **6.2.4.2.2 Nežádoucí účinky**

Problém mitoxantronu je především v jeho toxickém vlivu na srdce. Nelze proto zahájit léčbu, aniž bychom znali aktuální stav myokardu. Je nutno provést echokardiografické vyšetření se stanovením schopnosti levé komory vypuzovat krev. Pokles bílých, ale i červených krvinek a krevních destiček může být po vyšší dávce mitoxantronu výrazný, proto je třeba dodržovat požadavek kontroly krevního obrazu po každé infusi. Větší pokles bílých krvinek v krevním obraze může být příčinou infekcí, které jsou pochopitelně u RS nežádoucí.

Vypadávání vlasů se objevuje u podávání mitoxantronu častěji než u jiných cytostatik.

U mužů má léčba mitoxantronu vliv na pohlavní orgány, u žen dochází k poruchám menstruačního cyklu, někdy se objeví až jeho vymizení, které třeba řešit hormonálně. Těhotenství se nedoporučuje.

Mohou se objevovat pocity na zvracení a zvracení v období po podání infuse i v několika dalších dnech.<sup>[32,34]</sup>

#### 6.2.4.3 Methotrexát (obr.27)



*obr.27 Methotrexát*

*zdroj: [http://www.schumit.com/images/pic\\_Methotrexat\\_big.jpg](http://www.schumit.com/images/pic_Methotrexat_big.jpg)*

Methotrexát je další velmi dlouho používané cytostatikum, které vlastně brání účinku kyseliny listové a v důsledku toho tvorbě některých součástí DNA, RNA a bílkovin. Slouží k potlačení množení aktivovaných imunitních buněk. Jde o jedno z běžných léčiv např. u revmatoidní artritidy, Crohnovy choroby a psoriázy a jiných autoimunitních onemocnění. Dávky potřebné ke zpomalení progresu RS jsou dokonce několikanásobně nižší než u těchto onemocnění. [3,32,34]

##### **6.2.4.3.1 Mechanismus účinku**

Methotrexát nevratně inhibuje dihydrofolát reduktázu (DHFR), enzym, který se účastní syntézy tetrahydrofolátu. Afinita methotrexátu k DHFR je asi tisíc-krát větší než vlastní afinita folátu. Dihydrofolát reduktáza katalyzuje přeměnu dihydrofolátu na aktivní tetrahydrofolát. Kyselina listová je nutná pro de novo syntézu nukleosidu thymidinu, potřebného pro syntézu DNA. Kyselina listová se účastní i syntézy purinových bazí, to znamená, že všechny tyto syntézy budou potlačeny. Methotrexát, takto inhibuje syntézu DNA, RNA, thymidylátů a proteinů.

Methotrexát takto působí zejména při syntéze DNA a RNA, a to během S-fáze buněčného cyklu. Logicky má tedy větší toxický účinek na rychle se dělící buňky (např. maligní a myeloidních buňky), kde replikace DNA probíhá častěji, a tím dochází k inhibici růstu a množení těchto i dalších buněk.[ 60]

#### **6.2.3.4.2 Nežádoucí účinky**

Snášenlivost bývá dobrá, takže většina pacientů, kteří netolerují azathioprin, může mít prospěch z užívání metotrexátu.

Užívané dávky u RS jsou velmi nízké – 2,5 mg třikrát týdně, přesto je nutné dodržovat pravidlo kontrol krevního obrazu, jaterních testů a provádění preventivních onkologických prohlídek. Pokud má pacient tendenci k poklesu počtu červených krvinek, což není cílem léčby, tak v den, kdy neužívá methotrexát, měl by užívat kyselinu listovou.[32,34]

#### **6.2.4.4 Cyklosporin A**

Byl původně vyvinut jako antibiotikum, v této oblasti se však úspěchu nedočkal. Není schopen zabránit množení buněk, snižuje však jejich aktivaci a spolupráci. Používá se při léčbě RS v případech, kde ostatní léky (azathioprin, methotrexát) nebyly pacientem dobře snášeny nebo nebyly účinné.[3,32,34]

##### **6.2.4.4.1 Mechanismus účinku**

Cyklosporin tlumí reakce zprostředkované buňkami, včetně imunity vůči allotransplantátu, dále opožděnou kožní přecitlivělost, experimentální alergickou encefalomyelitidu, Freundovu adjuvanční artritidu, reakce štěpu proti hostiteli (GVHR) a také tvorbu protilátek závislou na T lymfocytech. Na buněčné úrovni tlumí tvorbu a uvolňování lymfokinů včetně interleukinu-2 (růstového faktoru buněk T). Zdá se, že cyklosporin blokuje odpočívající lymfocyty ve fázi G0 nebo G1 buněčného cyklu, a že tlumí antigenem způsobené uvolňování lymfokinů z aktivovaných buněk T. [61]

##### **6.2.4.4.2 Nežádoucí účinky**

Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří renální dysfunkce, proto se musí v průběhu léčby sledovat jak hladiny cyklosporinu A v krvi, tak funkce ledvin. V

závislosti na dávce se objevuje hypertenze. Dalšími častými příznaky jsou: tremor, bolesti hlavy, a hyperlipidemie.

Relativně časté jsou i parestázie, nechutenství, nausea, zvracení, bolesti břicha, průjem, hypertrofie dásní, dysfunkce jater. Gingivální hyperplázie se v počátečním stadiu projevuje jako gingivitis, vyskytuje se častěji u dětí do 15 let. Hyperplázie je reverzibilní, mizí obvykle do šesti měsíců po ukončení léčby cyklosporinem. Hyperurikemie, hyperkalemie, hypomagnezemie, křeče v nohou, myalgie, hypertrichóza, únava patří mezi další příznaky při užívání cyklosporinu.

Vzácněji se mohou vyskytnout známky encefalopatie, např. křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, agitovanost, nespavost, poruchy vidění, kortikální slepota, kóma, paréza, cerebelární ataxie, anémie, trombocytopenie, alergický exantém, edém, zvýšení hmotnosti.

Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky patří motorická polyneuropatie, pankreatitida, hyperglykemie, svalová slabost, myopatie, mikroangiopatická hemolytická anémie, hemolyticko-uremický syndrom, poruchy menstruace, gynekomastie.

Velmi vzácně se vyskytne edém papily zrakového nervu.<sup>[58]</sup>

#### 6.2.4.5 Cladribin

Cladribin je purinový nukleosidový analog. Patří mezi nové tabletové preparáty, které vykazují minimálně srovnatelnou účinnost se současnými léky první volby. V léčbě RS se nyní zkoušejí. U pacientů s nižší dávkou byla zjištěna 58 % redukce ročních relapsů proti placebo. Stejně tak byl efekt potvrzen redukcí aktivity na MRI a zpomalením progresu disability. Vzhledem k ještě probíhajícímu vyhodnocování výsledků, zatím není známo definitivní schéma dávkování.<sup>[36]</sup>



#### **6.2.4.5.1 Mechanismus účinku**

Z cladribinu vzniká intracelulárně fosforylací mononukleotid rezistentní vůči účinku adenosindeaminázy. Těto rezistence je dosaženo substitucí vodíku na pozici 2 purinového jádra atomem chloru. Rezistence vede ke kumulaci vysokého množství deoxyribonukleotidů, a tím k inhibici syntézy DNA i RNA a inhibici „oprav“ poškozené DNA. Výsledkem je apoptóza buněk – selektivní likvidace lymfocytů s minimální toxicitou vůči ostatním tkáním. [36]

#### **6.2.4.5.2 Nežádoucí účinky**

Nejčastějším vedlejším účinkem je lymfopenie, která je dána mechanismem účinku léku, dále jsou uváděny bolesti hlavy a nazofaryngitidy. [36]

#### **6.2.4.6. Teriflunomid (obr.28)**



obr.28 Teriflunonide

zdroj: <http://www.edrugnet.com/arava/Arava.jpg>

Jde o primární, aktivní metabolit leflunomidu (*Arava*®), který se užívá v léčbě revmatoidní artritidy již od roku 1998. Lék má antiproliferační i protizánětlivý efekt. Efekt léku byl zatím prokázán ve studiích redukcí MRI aktivity. Efekt na snížení ročního počtu relapsů nebyl statisticky signifikantní. Lék je též zkoušen u nemocných s klinicky izolovaným syndromem. [36]

#### **6.2.4.6.1 Mechanismus účinku**

Teriflunomid funguje prostřednictvím inhibice dihydrorotát dehydrogenázy (DHO-DH), což je enzym podílející se na syntéze pirimidinů. Aktivované T lymfocyty využívají zejména de novo syntetizované pirimidiny. Blokem jejich novotvorby dochází k inhibici T buněčné proliferace, DNA i RNA syntézy. Klesá také produkce imunoglobulinů. [36]

#### **6.2.4.6.2 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji jsou uváděny běžné infekce, alopecie, nauzea, elevace jaterních enzymů, parestezie, diarrhoea a reverzibilní neutropenie. Závažnější je výskyt polyneuropatie a pankreatitidy, jejichž výskyt je však vzácný. Vzhledem k potencionálně teratogennímu efektu je možné plánovat graviditu až po 4 měsících od užití poslední dávky.[36]

#### **6.2.4.7 Treosulfan (dihydroxybusulfan)**

Treosulfan patří do skupiny alkylačních látek. Treosulfan je doposud schválen k léčbě rakoviny vaječníků a zdá se být vhodnou alternativou díky malému počtu vedlejších účinků. Ve studii tohoto imunomodulačního léku pacienti léčbu dobře snášeli. Došlo ke stabilizaci, v některých případech i ke zlepšení zdravotního postižení. Na MRI se počet aktivních lézí signifikantně snížil. Tento lék je stále ve fázi klinických zkoušek. [37]

#### **6.2.4.7.1 Mechanismus účinku**

Treosulfan inhibuje proliferaci a indukci apoptózy mononukleárních buněk. Zabíjí rakovinné buňky, které poškozují DNA, a zastaví jejich dělení.[37]

#### **6.2.4.7.2 Nežádoucí účinky**

Léčba je dobře snášena, mohou se objevovat účinky jako jsou: snížená tvorba krevních buněk v kostní dřeni,

bolest a zánět krevních cév v místě vpichu,  
nevolnost a zvracení,  
vypadávání vlasů (alopecie),  
změny v pigmentaci kůže,  
zjizvení a ztuhnutí plic dušnost (plicní fibróza),  
zánět močového měchýře způsobuje krvácení (hemoragická cystitida).<sup>[62]</sup>

### 6.2.5 Monoklonální protilátky

Tato skupina představuje nové možnosti léčby autoimunitních chorob. Užívají se myší, chimérické nebo humanizované protilátky proti různým molekulám a složkám imunitního systému. Někdy však bohužel potenciální benefit převáží toxické účinky léku. Není-li použito plně humanizovaných preparátů, často se tvoří v těle protilátky. Toto pak vede k selhání efektu. Zatím jediná monoklonální protilátka na trhu určená k léčbě RS je namířena proti adhezivním molekulám, natalizumab (*Tysabri*<sup>®</sup>). Monoklonální protilátky sice mají nevýhodu invazivní aplikace, ale mohou být podávány v delších intervalech. Nevýhodou jsou neočekávané vedlejší účinky léčby vznikající při zásahu do jemné sítě imunitních regulací.<sup>[36,38]</sup>

#### 6.2.5.1 Natalizumab (obr.29)



obr. 29 Natalizumab

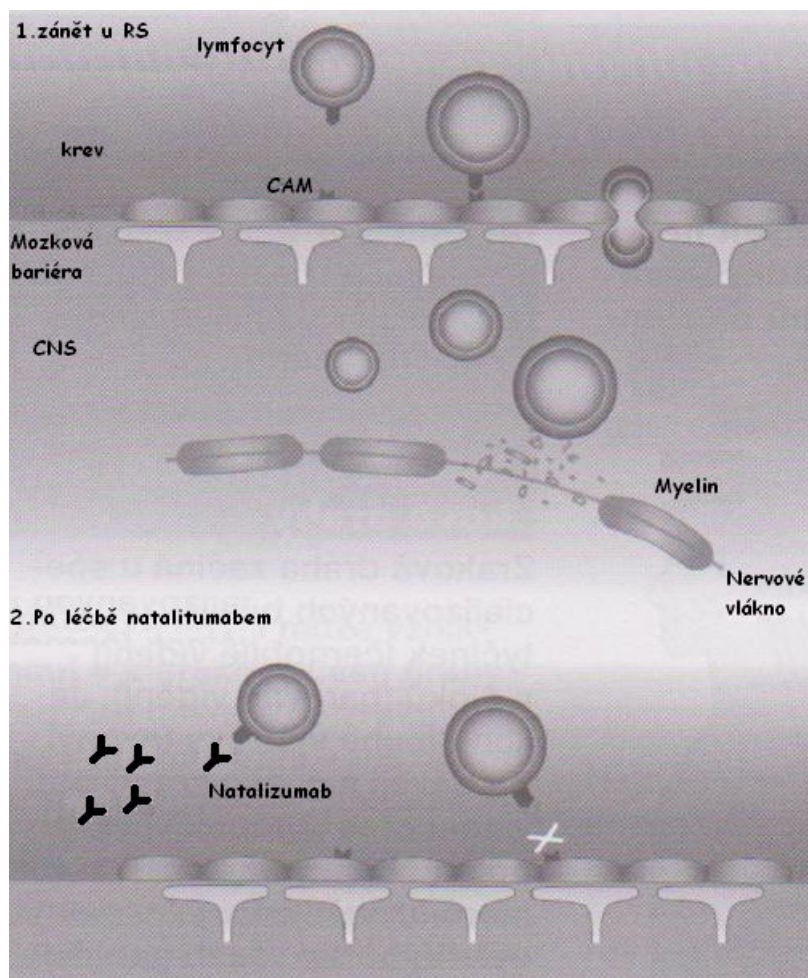
Zdroj: <https://www.biologixdirect.com/>

Natilizumab je vyráběn farmaceutickými společnostmi pod obchodním názvem *Tysabri*<sup>®</sup>. Jde o nitrožilně podávaný lék pro pacienty, kteří mají ataky a u kterých selhaly dosavadní léky první volby. Tento lék je první monoklonální protilátkou používanou k léčbě RS a představuje novou generaci léčiv. Jedná se o protilátku proti adhezivní molekule  $\alpha 4\beta 1$  integrinu nacházející se na povrchu lymfocytů. Vazba natalizumabu na cílovou molekulu brání vstupu aktivovaného lymfocytu do CNS, a tím výrazně redukuje zánětlivou aktivitu v nervové tkáni.

[39, 40,41,42]

#### **6.2.5.1.1 Mechanismus účinku**

Při RS dochází k imunologicky podmíněnému zánětu v mozku, při kterém imunitní buňky přecházejí do CNS a poškozují nervové buňky. Autoreaktivní lymfocyt proniká do mozku poté, co se přichytí a přilne k buňce cévní stěny na krevně-mozkové bariéře (obr.30). Toto přilnutí je zajištěno spojením několika molekul – nejpevnější spojení představuje vazba molekuly integrinu na povrchu lymfocytu s odpovídající molekulou (ICAM-1) na povrchu cévní stěny. Natalizumab je monoklonální protilátka právě proti tomuto integrinu. Tím pádem nemohou tyto buňky vniknout do mozku nebo míchy a vést k dalším škodám, které by v budoucnu způsobily recidivu onemocnění. [39,42,43,44]



obr.30 Natalizumab-mechanismus účinku

zdroj: Roska – časopis české multiple sclerosis společnosti – ročník 1/2008

#### **6.2.5.12 Nežádoucí účinky**

Jako u všech léků, mohou se i při léčbě natalizumabem vyskytnout nežádoucí příznaky. Léčba tímto lékem byla v klinických studiích celkově velmi dobře snášena, s nepatrnými vedlejšími příznaky, jako jsou bolesti hlavy a pocity závratě. Bohužel potencionální, i když velmi vzácnou komplikací léčby může být závažná, často fatální oportunní infekce CNS – PML. K rozvoji tohoto onemocnění došlo u 2 pacientů s RS v systému, kdy byl natalizumab kombinován s léčbou IFN $\beta$  (třetí případ PML nastal u pacienta s Crohnovou chorobou, který byl natalizumabem léčen v situaci nadměrně suprimovaného imunitního systému).<sup>[39,40,41]</sup>

#### 6.2.5.2 Rituximab (obr.31)



obr.31 Rituximab

zdroj: <http://blogfarmacias.com/wp-content/uploads/rituximab1.jpg>

Rituximab je myší-lidská chimerická IgG1-κ monoklonální protilátka, která se specificky váže na CD20 antigen exprimovaný na normálních zralých B lymfocytech a na více než 90 % B buněk non-hodgkinských lymfomů (NHL). Je indikována v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v léčbě indolentních NHL, v kombinaci s chemoterapií v indukční terapii u folikulárního lymfomu (FL), difuzního velkobuněčného lymfomu z B buněk (DLBCL – diffuse large B cell lymphoma), v kombinaci s chemoterapií v léčbě relapsu DLBCL.

V České republice je registrován pod obchodním názvem *Rituxan*<sup>®</sup>, *Mabthera*<sup>®</sup>. Zkušební verze u pacientů s primárně-progresivní RS nepřinesla přesvědčivé výsledky. U skupiny pacientů s remitentní-relabující RS bylo zaznamenáno významné klinické zlepšení. Došlo ke snížení aktivních MRI lézí. Tento lék je ale ještě stále ve fázi klinických zkoušek. [36,37]

#### **6.2.5.2.1 Mechanismus účinku**

Mechanismus účinku in vivo není zcela objasněn. Ukázalo se, že existují celkem tři možnosti: indukce apoptózy, cytotoxický účinek zprostředkovaný aktivací komplementu a mechanismus zprostředkovaný cytotoxickými buňkami závislými na protilátkách. Která z těchto cest hraje významnější roli in vivo, je předmětem studia. Významným zjištěním je, že účinnost je ovlivněna polymorfismem Fc-γ receptoru. Účinek rituximabu je rovněž ovlivněn denzitou CD20 antigenu na povrchu cílových buněk a obecněji pak dostupností tohoto antigenu. V rozdílných kompartmentech se na výsledném účinku rituximabu mohou podílet výše uvedené možnosti jeho účinku různě. Nejlepší účinek je dosahován v kompartmentu kostní dřeně a periferní krve. Nejhorší účinek je diagnostikován u výrazně zvětšených nádorových mas, kde se předpokládá zejména účinek zprostředkovaný protilátkou aktivací komplementu nebo cytotoxických buněk. V tomto mechanismu se uplatňují např. antigeny CD55, CD59 a tento mechanismus je nezávislý na působení kaspázové kaskády. Aktivací kaspáz (7,8,9,3) je naopak zprostředkován samotný apoptotický účinek rituximabu. [36,37]

#### **6.2.5.2.2 Nežádoucí účinky**

Výskyt nežádoucích účinků je častý (až 84 %), ale jsou většinou jen mírné. Z velké části jsou spojeny s podáním první infuze. Při opakování léčby rituximabem je frekvence nežádoucích účinků obdobná jako při prvním podání. Mezi nejčastější projevy patří horečka, třes. Může se objevit hypotenze, bronchospasmus, angioedém. Tyto účinky se objevují během prvních 30 minut až 2 hodin po zahájení infuze, ve velké většině případů stačí infuzi zpomalit nebo přerušit, potom lze aplikaci dokončit. Výskyt těchto účinků při následujících infuzích je výrazně menší. U většiny nemocných dochází k signifikantní depleci B lymfocytů, která však není spojena se snížením koncentrace imunoglobulinů a častějším výskytem infekčních komplikací. Redukce B lymfocytů je protrahovaná a k obnově dochází až během 9 – 12 měsíců. Další hematologické abnormality – neutropenie, trombocytopenie se vyskytují u malého procenta případů.[36,37,55]

### 6.2.5.3 Alemtuzumab (CamPath-1) –obr.32



obr. 32 Alemtuzumab

zdroj: <http://www.tirgan.com/campath1.jpg>

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD 52. Byla vyvinuta koncem 80. let v Cambridge a schválena pro léčbu chronické lymfatické leukemie . u RS je používána od roku 1991. Zprvu byla testována u sekundárně progresivní RS, ale efekt nebyl prokázán. [36,37]

#### **6.2.5.3.1 Mechanismus účinku**

Vede k depleci hematologických prekurzorů i vyžrálých lymfocytů cestou aktivace komplementu a přímým cytotoxickým efektem. Odstraňují se tak autoreaktivní buňky z cirkulace. Jde v podstatě o lehkou, ale dlouhotrvající selektivní imunoablaci. [36,37]

#### **6.2.5.3.2 Nežádoucí účinky**

Typické jsou opět poinfuzní reakce – několikahodinové zhoršení stavu, vyrážka, horečka a bolesti hlavy, hypotenze.

Doporučuje se proto premedikace léčených kortikoidy, cetirizinem a paracetamolem. Během léčby je nutné vyvarovat se infekcí, doporučuje se preventivní podávání antivirotik u recidivujících HSV, minimálně 3 měsíce po léčba požívat pouze tepelně



upravené potraviny, samozřejmostí je vynechání očkování, zejména živými vakcínami. Z dlouhodobých rizik dominuje leukopenie, anemie a rozvoj sekundárních autoimunit. Tyto se nevyskytují u hematologických nemocných a jde zřejmě o převládnutí B buněčné autoreaktivity – ITP, tyreoiditida, rovněž vzácné autoimunitní postižení ledvin a plic (Goodpastureův syndrom). Otázkou zůstává možný vliv na poškození spermií, naopak dopad na ženskou plodnost zůstává nepotvrzen .[36,37]

#### 6.2.5.4 Daclizumab (DAC-HYP, Zenapax®) –obr.33



obr. 33 Daclizumab

zdroj: <https://ssl.adam.com/graphics/thomson/t100732f.jpg>

Daclizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD25. Původně byla vyvinuta k bloku proliferace virem transformovaných T buněk u dospělých s T buněčnou leukemií. V roce 1997 byl registrován pro prevenci rejekce po transplantacích ledvin. Účinnost daclizumabu byla zkoumána u RS pacientů s neuspokojující odpovědí na IFN- $\beta$  terapii. Daclizumabem léčení pacienti pozorovali snížení aktivních lézí na MRI a významné zlepšení v několika klinických výsledcích. [36,37]

#### **6.2.5.4.1 Mechanismus účinku**

Blok CD25 molekuly brání fixaci komplementu a protilátkami zprostředkované buněčné cytotoxicitě. Dochází k inhibici klonální proliferace autoreaktivních CD4+ lymfocytů a urychlení jejich lýzy. Alela pro tuto molekulu se jeví jako riskantní pro genetický podklad rozvoje RS. [36,37]

#### **6.2.5.4.2 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji se vyskytují kožní reakce a běžné infekce. Po dobu léčby a 4 měsíce po jejím skončení se nedoporučuje darovat krev a otěhotnět.

[36]

### **6.2.6 Syntetické imunomodulátory**

#### **6.2.6.1 Fingolimod – FTY 720**

Fingolimod je strukturální analog myriocinu, produktu askomycety *Isaria Sinclairia*. Stavbou je podobný sfingosinu.

U pacientů s aktivní remitující.relabující RS léčených FTY720 došlo ke snížení relapsů. Kromě toho byly významně sníženy MRI parametry aktivity onemocnění.

[36,37]

#### **6.2.6.1.1 Mechanismus účinku**

Fyziologicky ze sfingosinu fosforylací vzniká sfingosin-1-fosfát (S1P), který prostřednictvím svých receptorů působí na mnoha místech v těle. Fingolimod funguje jako agonista 4 z 5 dosud verifikovaných sfingosin1 fosfátových receptorů.

Fingolimod ovlivňuje cirkulaci lymfocytů, neurogenezi, neurální buněčné funkce, vazoregulaci a srdeční činnost. Největší pozornost je věnována S1P1 receptoru, který je nejvíce zastoupen na lymfocytech. Tyto vycestovávají z uzlin díky interakci S1P1 receptoru. Pokud je však tento obsazen fingolimodem, nemohou lymfocyty z uzlin zpět do krevního oběhu a zůstávají zde uvězněny. Jde o tzv. funkční antagonismus, v podstatě dochází k odstranění S1P1 receptoru z povrchu lymfocytů.

FTY proniká i přes HEB, za kterou může vykazovat i neuroprotektivní účinky. Proto je klinicky testován také u primárně progresivní formy RS. Jiné imunosupresivní léky působí ireverzibilně. Po přerušení léčby fingolimodem se lymfocyty mohou vracet do krevního oběhu, jeho účinek je reverzibilní.[36,44]

#### **6.2.6.1.2 Nežádoucí účinky**

Celkově je lék dobře snášen, ale má rizika vzhledem k umístění S1P receptorů v dalších tkáních. První podání je nutno pečlivě monitorovat (minimálně 6 hodin) vzhledem k možnosti rozvoje bradykardie až atrioventrikulární blokády. Dále existuje riziko vzniku makulárního edému, který je reverzibilní po vysazení léčby. Problémem je i riziko hypertrofie bronchiálního svalstva, bylo referováno o různých případech nadměrné vazokonstrikce cév a výskytu melanomů. Nejzávažnějším problémem je však úmrtí dvou pacientů při studijní léčbě na primoinfekci VZV-HZV (varicella zoster virus-herpes zoster virus) a u druhého nemocného na HSV(herpes simplex virus) encefalitidu. Lék může vést k malformacím plodu, proto se doporučuje důsledná kontracepce. Plánování gravidity je možné nejdříve 3 měsíce po posledním užití léku.  
[36,44]

#### **6.2.6.2 Laquinimod (chinolin-3-karboxamid)**

Laquinimod je odvozen od Linomidu (roquinimex), jehož užívání bylo ukončeno pro závažné kardiální vedlejší účinky. Tato syntetická imunomodulační látka má podobnou strukturu, bez závažných nežádoucích kardiálních účinků. Lék však má problematické interakce s inhibitory CYP3A4 a snižuje efekt substrátů CYP1A2.

U pacientů s remitující-relabující RS byl laquinimod velmi dobře snášen a nezpůsobil žádné závažné vedlejší účinky. Léčba po dobu 24 týdnů s vysokými dávkami měla lepší účinky než placebo, docházelo ke snižování aktivní MRI lézí.  
[36,37]

#### **6.2.6.2.1 Mechanismus účinku**

Obečně má imunomodulační efekt, neovlivňuje životnost, ani proliferaci imunitních buněk. Zvyšuje sekreci IL4 a 10 a snižuje produkci IL17. Tímto srovnává poměry mezi protizánětlivými a prozánětlivými cytokiny. [36,37]

#### **6.2.6.2.2 Nežádoucí účinky**

Z vedlejších účinků je – kromě běžné elevace ST, anemie a nespavosti – významné riziko trombóz v prvních měsících užívání léku. Byl popsán Budd-Chiariho syndrom u nemocného s Leidenskou mutací – trombóza jaterních žil. Látka je potenciálně teratogenní, vzhledem ke kratšímu biologickému efektu je možno plánovat graviditu již 30 dní po posledním užití léku . [36,37]

#### **6.2.6.3 BG00012 (FAE – ester kyseliny fumarové)**

Jde o upravenou molekulu dimetylfumarátu, která je čistější a má proto snížené vedlejší účinky. Tableta je enterosolventní a má lepší gastrointestinální toleranci. Látka je používána (více než 30 let) v dermatologii při léčbě psoriázy jako lék *Fumaderm*<sup>®</sup>. Ve studiích s BG00012 byla prokázána 69 % redukce počtu aktivních ložisek, 53 % snížení vzniku nových T2W ložisek na MRI a 32 % pokles počtů ročních relapsů proti placebo. Nyní stále probíhají studie. [36]

#### **6.2.6.3.1 Mechanismus účinku**

Podporuje sekreci protizánětlivých cytokinů asociovanou s redukcí T lymfocytů. Rovněž dochází k aktivaci Nrf-2 cesty buněčné obrany proti toxinům, metabolickému i zánětovému stresu. Má zřejmě i neuroprotektivní efekt. [36]

#### **6.2.6.3.2 Nežádoucí účinky**

Vyskytují se kožní alergie, leukemie a karcinom jícnu. Dlouhodobě přetrvávala leukopenie, byla popsána i pancytopenie a osteoporóza.

U cca 10 % nemocných léčených BG00012 dojde ke vzestupu jaterních enzymů. Zvýšení bývá maximálně 2–3 násobek horního limitu normy a po vysazení se k ní postupně vrací.

Potíže se vyskytovaly hlavně u původně tekuté formy přípravku. Nyní se vyrábí tobolky, které brání kontaktu se sliznicí úst, jícnu a žaludku. Přesto není preparát vhodný u nemocných s žaludečními vředy. Při kumulaci dávky může dojít k poškození ledvin. Nevhodný je i u kardiaků. Byly popsány arytmie, palpitace a dokonce akutní infarkt myokardu. Proto by mělo být pravidelně kontrolováno EKG a vzhledem k možné hyperlipidemii i lipidogram. Mezi typické vedlejší příznaky, tj. u více než 3 % se vyskytující, patří zčervenání obličeje, eventuelně zrudnutí kůže, pocit horka, pálení a pocení, bolesti hlavy, zubů. Dále je uváděna leukocytóza a nachlazení. Po ukončení užívání léku se doporučuje ještě minimálně 30 dnů antikoncepce, pak je možné plánovat graviditu.[36]

#### **6.2.7 Potenciálně vhodné látky**

Statiny – u pacientů po transplantacích, kteří užívali statiny, byla zapotřebí nižší dávka imunosupresiv, proto začaly být cíleně sledovány jejich imunodulační účinky. Ukázalo se, že inhibují aktivitu intercelulární adhezivní molekuly (ICAM), která umožňuje průchod přes HEB, dále chrání oligodendroglie před toxickými produkty mikroglií. Dále mohou snižovat produkci dalších zánětových mediátorů (TNF alfa), také podporují Th1–Th2 přesun. Tato skupina léčiv je obecně riziková svou potencionální mytoxicitou, která je dána odchylným způsobem oxidace mastných kyselin. Rizikové se jeví zejména osoby s vysokými nároky na aerobní metabolismus, vyšší riziko je také u nemocných s hypertriacylglycerolemií. Statiny se jeví jako vhodný kandidát pro kombinovanou terapii, efekt v monoterapii zatím nebyl dostatečně prokázán.[36]

### 6.3 Léčba sekundárně-progresivní RS

Léčba sekundární progrese představuje výraznější problém, než léčba RR-RS. Zánět pozvolna vyhasíná, dominuje neurodegenerace, kterou nelze efektivně ovlivnit. Ztráta nervové tkáně vede k trvalé invaliditě pacientů. Na začátku přechodu do sekundární progrese lze zkusit pulsní léčbu cytostatiky – cyklofosfamidem nebo mitoxantronem, systém Metotrexátem. Mezi orální imunosupresivní látky používané k léčbě sekundární progrese RS patří i azathioprin. Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků musí být pacient bedlivě sledován laboratorně (krevní a jaterní testy) a preventivně onkologicky (RTG plic, urologické a kardiologické vyšetření). Mladým pacientům je nutné před zahájením léčby doporučit kryokonzervaci spermatu. Kde nelze použít imunosupresi cytostatiky nebo tam, kde selhala, lze zkusit nitrožilní podávání imunoglobulinů (IVIG).<sup>[56]</sup>

Využívá se i imunomodulační léčba. Efekt IFN $\beta$  však není zdaleka tak velký jako u RR-RS. V ČR je k této indikaci registrován přípravek IFN $\beta$  – 1b (*Betaferon*®). Výskyt a léčba nežádoucích účinků se neliší od léčby IFN- $\beta$  u RR-RS.

Intratekální léčba má v ČR dlouhou tradici, ačkoli se nejedná o obecně akceptovaný postup. Dnes zůstává vyhrazen pro situace, v nichž selhává efekt jiné formy podání, nebo jsou přítomny kontraindikace výše popsaných postupů, případně u převažující míšní symptomatologie. U nás je obvyklá kombinace metylprednisolon acetátu (*Depo Medrol*®) 80 mg a cytosin arabinosidu (*Cytosar*®) 50 mg, v zahraničí se používá monoterapie kortikoidy především k ovlivnění spasticity. Samotný výkon je prováděn ambulantně traumatickou jehlou (Sprotte), která významně snižuje riziko postpunkčních obtíží. <sup>[28,33]</sup>

## 6.4 Léčba primárně- progresivní RS

K léčbě primárně progresivní RS žádná mezinárodně doporučená ověřená účinná léčba neexistuje. Pro tento typ je typický menší výskyt zánětu, méně aktivity, více degenerace. DMD nemají prokazatelný efekt. Terapeuticky se testují pulsní dávky cyklofosfamidu nebo nitrožilní infuze imunoglobulinů. [28,57]

## 6.5 Léčba relabující-progredující RS

Pacientům s relabující-progredující RS může být nabídnuta léčba transplantací kmenových buněk.

V případě agresivní RS využíváme vlastní kmenové buňky pacienta, jedná se tedy o transplantaci autologní. Nevyužívá se však přímo kostní dřeň, ale kmenové buňky vyplavené z kostní dřeně do periferní krve vysokou dávkou cytostatika cyklofosfamidu a růstovým faktorem pro kmenové buňky.

Princip autologní transplantace u RS zahrnuje nejprve získání kmenových buněk od pacienta, poté úplné potlačení autoagresivního imunitního systému vysokou dávkou cytostatik s následným navrácením kmenových buněk zpět pacientovi. Z vrácených kmenových buněk se vytváří nový imunitní systém, u něhož předpokládáme chybějící nebo alespoň menší agresivitu proti CNS. Transplantace je zaměřena proti zánětlivé aktivitě imunitního systému. Dosud není možné, aby se kmenové buňky přeměnily v dostatečném počtu ve správně zapojené nervové buňky, které by obnovily vedení poškozenou nervovou dráhou.

Tato léčba byla navrhována pouze pacientům s vysokým stupněm postižení, u kterých ovšem hrál imunitní systém často již minimální roli a na invaliditě se podílela více ztráta nervových vláken. V současnosti je léčba nabízena pacientům v daleko dřívějších stádiích choroby. V tomto ohledu lze tedy očekávat vyšší efektivitu léčby, stejně tak je u lépe pohyblivých pacientů nižší riziko komplikací cytostatické léčby. Za správně navrženého pacienta k léčbě transplantací kmenových buněk dnes považujeme pacienta s délkou trvání RS do pěti let a s ještě zachovanou schopností

chůze alespoň 100 metrů bez opory. U takového pacienta lze předpokládat aktivní zánět v CNS, proti kterému je transplantace zejména namířena. [45,57]

### 6.5.1 Jak léčba probíhá

Je zapotřebí informovat pacienta o celém průběhu léčby, jejích rizicích i předpokládaném efektu a odpovědět na veškeré dotazy. Teprve po konzultaci s neurology i hematology a po definitivním rozhodnutí pacienta léčbu podstoupit (trvá často několik týdnů), podepisuje pacient informovaný souhlas a začínají se plánovat přípravná předtransplantační vyšetření.

Předtransplantační vyšetření musí odhalit skryté infekce nebo choroby orgánů, které by mohly pacienta v průběhu transplantace ohrozit. Vyšetřuje se také kostní dřeň, aby se vyloučilo její poškození předchozí cytostatickou léčbou při RS.

Získání kmenových buněk (tzv. priming) zahrnuje podání vysoké dávky cyklofosfamidu a růstového faktoru pro kmenové buňky (*Neupogen*<sup>®</sup>). Poté dochází k vyplavení kmenových buněk z kostní dřeně do krve, odkud jsou získávány velkou kanylou v podklíčkové žíle. Kmenové buňky jsou zkontrolovány a zamrazeny.

Vysokodávkovaná chemoterapie (tzv. conditioning) znamená nitrožilní podání čtyřkombinace cytostatik, která zcela zničí kostní dřeň a imunitní systém pacienta. V tomto období bez imunitního systému není organismus schopen ubránit se ani běžným banálními infekcím, proto musí být pacient izolován na transplantační jednotce hematologie s přísným protiinfekčním režimem až do obnovení krvetvorby (celkem zhruba 3 týdny).

Poté se do krve pacienta vrátí předem získané kmenové buňky. Ty si samy najdou cestu do kostní dřeně a obnoví do 10-14 dnů počty jednotlivých krvinek. Po dokončení hematologické léčby následuje zcela zásadní součást transplantace, kterou je intenzivní rehabilitace. Jedině pacient motivovaný k celoživotní každodenní rehabilitaci je vhodným adeptem pro léčbu transplantací kmenových buněk. [45,57]



### 6.5.2 Rizika léčby

Vzhledem k vysokým dávkám podávaných cytostatik je nutno v průběhu transplantace počítat se závažnějšími nežádoucími účinky. Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří teploty (při kterých se může přechodně zhoršit i samotná RS) a nepříjemné záněty sliznic v dutině ústní či průjmy. Vzácnější jsou závažné infekce, které mohou prodloužit pobyt na transplantační jednotce, komplikace při zavádění kanyly do centrální žíly, krvácivé projevy při přechodném nedostatku destiček atd. U této léčby je popsána až 2,3% úmrtnost. [45,57]

### 6.5.3 Heterologní transplantace

Logicky je možno předpokládat větší účinnost léčby po transplantaci kmenových buněk od cizího dárce, který netrpí RS. U cizích kmenových buněk nehrozí, aby se vyvinuly autoagresivní lymfocyty jako u vlastních buněk. Bohužel u cizích buněk hrozí – mimo jiné – odmítnutí buněk dárce a léčba je spojena s rizikem úmrtí až 30%! [45,57]

## 6.6 Symptomatická léčba

Symptomatická terapie se týká kteréhokoli stádia nemoci a kombinuje se s kteroukoli terapií sloužící k ovlivnění patologického procesu. Pacientovy symptomy se snažíme ovlivnit vždy, když ho obtěžují.

Pro jednotlivé symptomy existují různé terapeutické postupy. Nejlépe jsou propracovány způsoby ovlivnění spasticity, deprese, močových obtíží, únavy a bolesti. [12,46]

### 6.6.1 Spasticita

Při léčbě spasticity musíme mít vždy na paměti, že cílem není vrátit zvýšený tonus k normě. Ovlivňujeme spasticitu jen do té míry, pokud obtěžuje pacienta, např. omezuje rozsah pohybu nebo způsobuje křeče, hlavně v dolních končetinách.. Spasticita se často zmírňuje vleže a objevuje se naopak při postavení. Tam, kde na

lůžku pozorujeme těžkou paraparézu dolních končetin, může být pacient právě díky spasticitě schopen chůze. Nadměrné ovlivnění spasticity může proto vést ke ztrátě této schopnosti, k podlamování končetin a ztrátě stojné opory při chůzi. [11,46]

Nejběžnějším a nejpoužívanějším lékem na zmírnění spasticity je baklofen (*Baclofen-Polpharma*<sup>®</sup>). Jeho denní dávky se mohou pohybovat od 5 do 80 mg, v nutných případech až do 120-160 mg. Tizanidin (*Sirdalud*<sup>®</sup>) se nejlépe snáší v dávkách od 2 do 16 mg, podle situace může být dávka i vyšší – až 36 mg. Tetrazepam (*Myolastan*<sup>®</sup>) je analog diazepamu se zmírněnými tlumivými účinky a má rozmezí dávek mezi 25-150 mg. Oba posledně jmenované léky se pro svůj mírně tlumivý účinek hodí pro pomoc při nočních křečích, které se mohou objevit zejména po strnulé pozici končetin během spánku. Další možností ovlivnění spasticity je užití thiokolchikosidu (*Muscoril*<sup>®</sup>), doporučená dávka je mezi 16-32 mg za den. Jeho výhodou je registrace injekční formy. [3]

Výhodou všech jmenovaných antispasmatik je možnost kombinovat je mezi sebou k dosažení co nejlepšího efektu, protože každé má alespoň zčásti odlišný mechanismus účinku –tabulka 4 [11,46]

Antispastikum	Mechanismus účinku
baklofen	Agonista inhibičních mechanismů: hyperpolarizace na míšní úrovni zvýšením influxu Cl <sup>-</sup> tlumí mono- a poly-synaptické reflexy
tetrazepam	Agonista inhibičních mechanismů: vazba na benzodiazepinová vazebná místa GABA-receptorového komplexu (GABA <sub>A</sub> ) na míšních zakončeních aferentních vláken a na míšních neuronech, zvýšení inhibice v míše
tizanidin	Antagonista excitačních mechanismů: vazba na alfa <sub>2</sub> -adreno-receptor, potlačení polysynaptických spinálních reflexů redukcí uvolňování excitačních aminokyselin z interneuronů v míše
thiokolchikosid	Agonista GABA na benzodiazepinovém receptorovém komplexu, působení na glycinový receptor – posílení inhibice

tabulka 4 Mechanismus účinku antispasmatik

zdroj: Havrdová, Roztroušená skleróza

Pokud podání antispastik neodstraňuje účinně bolesti, s nimiž je u mnoha pacientů spasticita spojena, nelze se vyhnout podání analgetik. Stále nedocenená a nedostatečně používaná je v terapii spasticity fyzioterapie (cvičení, fyzikální terapie: termoterapie, kryoterapie, elektroterapie atd.). Přívod impulzů spojených i s pasivním pohybem ruší z části nadměrnou aktivitu míšních interneuronů a zvýšené svalové napětí se tak snižuje.

U nejtěžších spasticit, kdy hybnost je ztracena a kontraktury brání hygienické péči a manipulaci s pacientem, lze užít lokální aplikaci botulotoxinu, zvláště do adduktorů stehen.

Baklofenová pumpa (obr.34), přivádějící baklofen v dávce 100 až 400 mg/den do páteřního kanálu, je zařízení velmi nákladné a zatížené řadou technických problémů (časté plnění lékového rezervoáru, uvolnění katetru, výměna baterie pumpy). Ze všech těchto důvodů nedosáhlo její používání příliš velkého rozšíření. [11,46]



obr.34 Baklofenová pumpa

zdroj: <http://www.neurocenter.sk/klinika/rozsah-operacnej-cinnosti/>

Jako nejzazší řešení těžké spasticity u pacientů se ztrátou hybnosti lze použít chirurgických výkonů, jako je přerušení šlach, nebo specifitější neurochirurgické přístupy. [46]

## 6.6.2 Deprese

Předpokladem pro zahájení léčby je správná diagnostika. V léčbě deprese u RS je většinou nejvhodnější kombinace farmakoterapie a psychoterapie. Úkolem léčby deprese je odstranit příznaky onemocnění, obnovit společenské, popřípadě pracovní uplatnění člověka, a odvrátit nebezpečí návratu choroby. Nefarmakologické metody a léky (antidepresiva) se snaží upravit biochemické poměry v CNS, které jsou depresí narušeny. Psychoterapie pomáhá nemocnému porozumět, co se s ním děje, učí ho zacházet s příznaky deprese a snaží se usnadnit jeho návrat do oblasti mezilidských vztahů. Poskytuje mu oporu, povzbuzení, aby mohl zlepšit vztah k sobě samému.

### 6.6.2.1 Farmakoterapie deprese

Antidepresiva jsou velmi rozsáhlá skupina léků, které pomáhají obnovit neurochemickou rovnováhu v CNS. Svými účinky kompenzují nedostatek monoaminů (např. serotonin, noradrenalin) v synapsích. Antidepresiva, která blokují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin, umožňují organismu vytvořit zdravou rovnováhu, a tím normální přenos informace mezi neurony. Antidepresiva přímo nedodávají chybějící nervové přenašeče, ale regulují jejich porušenou rovnováhu. Jejich efekt není okamžitý, ale zřetelně se projevuje zpravidla za 3-6 týdnů podávání. V této akutní léčebné etapě se projevují nejvýrazněji nežádoucí účinky léčby: např. útlum, sucho v ústech, zácpa, nevolnost až zvracení, závratě při náhlé změně polohy, občasné rozmazané vidění, sexuální poruchy či změny tělesné hmotnosti, úzkost aj. I když se pacientovi zpočátku může zdát, že vedlejší účinky antidepresiv jsou výraznější než vlastní efekt, již během 1-2 týdnů se na ně většinou adaptuje. V průběhu času navíc dochází k jejich zmírnění či odeznění. Je proto nesmírně důležité léčbu antidepresivy nepřerušit předčasně. Nejrychlejší cesta k vytvoření farmakorezistence je brát lék týden nebo 14 dní a pak přejít pro údajnou neúčinnost na jiný. Antidepresiva je nutné užívat dostatečně dlouhou dobu. Záměna preparátu se doporučuje v případě, kdy pacient neodpovídá na stávající léčbu déle než 8 týdnů. [8,46]

Pacienti s chronickým průběhem deprese nebo větším počtem relapsů mají indikovanou dlouhodobou léčbu antidepresivy. Dva roky se např. doporučují po druhé epizodě onemocnění, nebo jestliže předcházel vážný sebevražedný pokus, je přítomna pozitivní rodinná zátěž, nemocný je ve věku nad 65 let nebo je úzdrava neúplná. Pokud proběhly již tři epizody onemocnění, léčba by měla trvat 5 let. Někdy je dobré přistoupit k celoživotnímu podávání. Dlouhodobá profylaktická léčba snižuje riziko návratu depresivní poruchy o 70-80 %. [8, 10,46]

V léčbě deprese U RS by měla být volena antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzivními a anticholinergními vedlejšími účinky. V této oblasti máme bohužel k dispozici poměrně málo informací z kontrolovaných klinických studií, nicméně současná data svědčí pro to, že pro léčbu deprese u RS jsou nejvhodnější tzv. antidepresiva III. generace – SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Jsou lékem první volby nejen pro minimální vedlejší účinky, ale i pro svůj protizánětlivý vliv synergistický s efektem kauzální terapie RS. SSRI se uplatňují i při spastickém pláči a smíchu („inkontinenci“ afektu). [10,26]

Při chronické únavě a zvýšené spavosti jsou vhodná tzv. duální antidepresiva – SNRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). Své místo mají – zejména při poruchách spánku – rovněž NaSSA (duální antidepresiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory). [8]

Nejčastěji používaná antidepresiva pro léčbu deprese u RS:

## SSRI

citalopram	<i>Seropram ®, Citalec ®</i>
escitalopram	<i>Cipralex ®</i>
fluoxetin	<i>Deprex ®, Prozac ®, Portal ®</i>
sertralin	<i>Seroxat ®, Paxil ®, Aropax ®</i> <i>Zoloft ®, Lustral ®</i>

## SNRI

venlafaxin	<i>Efectin ®, Efexor ®</i>
------------	----------------------------

## NaSSA

mirtazapin	<i>Remeron ®</i>
nefazodon	<i>Serzon ®, Dutonin ®</i>

[8]

Pro lepší přehled slouží tabulka 6 s počáteční a terapeutickou dávkou a vedlejší účinky jednotlivých antidepresiv.

ATD	Počáteční dávka mg/den	Obvyklá terap. dávka mg/den	Kardiovas- kulární nežádoucí účinky	Anticholi- nergní působení	Indukce sexuálních dysfunkcí	Nauzea	Sedace
<b>SSRI</b>							
citalopram	20	20-60	0	0	XX	XXX	0
escitalopram	10	10-20	0	0	XX	XX	0
fluoxetin	20	20-80	0	0	XX	XX	0
sertralin	50 ráno	50-200	0	0	XX	XX	0

paroxetin	12,5	12,5-62,5	0	0	XXX	XX	0
<b>SNRI</b>							
venlafaxin	75	75-225	XX	0	XX	XX	X
<b>NaSSA</b>							
mirtazapin	15 na noc	15-45	0	0	XX	0	XX
0 – účinky žádné či jen minimální intenzity, X – účinky mírné intenzity XX – účinky střední intenzity, XXX- účinky závažné intenzity							

tabulka 6 Dávky antidepresiv

zdroj: SYMPTOMATICKÁ LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY, Marta Vachová, Jana Dušánková, Libor Zámečník, *Neurologie pro praxi*, 2008; 9(4)

U pacientů, kteří neodpovídají na léčbu antidepresivy, se ukázala být efektivní augmentace s litiem. V těžkých případech farmakorezistentní deprese je možné využití elektrokonvulzivní terapie (způsob léčby psychických poruch, při kterém krátký puls elektrického proudu projde mozkem pacienta) , hrozí zde ovšem až 20 % riziko vyvolání relapsu RS. Relativní kontraindikací elektrokonvulze je přítomnost aktivních RS lézí.[46,63]

#### 6.6.2.2 Psychoterapie deprese

Nejlépe se osvědčuje kombinace farmakoterapie s psychoterapií. Sama psychoterapie je účinná jen u lehčích forem deprese. Tento způsob léčby je vhodný zejména u pacientů, kteří mají dlouhodobé psychosociální problémy ( např. narušení mezilidských vztahů, zátěžové životní situace, vnitřní psychické konflikty apod.) Podobně jako systém léčebné přístupy, má i psychoterapie své nesporné výhody, ale i nevýhody. Mezi hlavní výhody patří fakt, že ji nedoprovázejí takové nežádoucí účinky jako u farmakoterapie a že může mít i dlouhodobější a trvalejší pozitivní účinek v životě nemocného. K nevýhodám patří to, že ji nelze samostatně použít u středně těžkých, těžkých a psychotických depresí. Je také dosti časově náročná a pro pacienta může být někdy subjektivně nepříjemná. V některých systémech zdravotní péče je dosti drahá a pojišťovnami nedostatečně hrazená. Psychoterapie

není pochopitelně účinná u všech pacientů a mnoho z nich ji také ani nedokončí (cca 10-40 %). [8,10]

### 6.6.3 Poruchy močení

Léčba musí být zvolena s ohledem na charakter poškození funkce dolních močových cest zjištěném pomocí urodynamického vyšetření a měněna podle nálezů zjištěných pravidelným monitorováním. Pokud je diagnóza týkající se jímací a vyprazdňovací funkce dolních močových cest dobře stanovena, existuje celá řada léčebných metod, které spočívají v režimovém opatření, medikamentózní léčbě, v nácviku uvolňování příčně pruhovaného svalu močové trubice, v úvahu přicházejí i větší operační výkony (pokud je močový měchýř malý, svrašťelý). [7,46]

V léčbě hyperreflexie detruzoru, tam kde je opakované nucení na močení, a nezůstává velký zbytek moči v měchýři, se jako základní léčba užívají spasmolytika – léky působící uvolnění svalu močového měchýře a zvětšující jeho kapacitu. Mezi užívané HVLP patří *Uroxal*<sup>®</sup>, *Ditropan*<sup>®</sup>, *Spasmex*<sup>®</sup>, *Mictonorm*<sup>®</sup>, *Spasmomen*<sup>®</sup>. Jejich užití má některá omezení, nepříjemnými vedlejšími účinky jsou : sucho v krku, ústech, zácpa, rozostření zraku. Dále lze použít antidiuretický hormon, který redukuje tvorbu moči, používá se hlavně při velmi častém močení v noci. Režimovým opatřením je trénink měchýře, kdy se pacient snaží zvýšit kapacitu měchýře snahou o udržení co největšího intervalu mezi močením. Tam, kde je prokázána velmi malá kapacita u svrašťujícího se měchýře, přichází v úvahu chirurgické řešení – zvětšení kapacity pomocí „záplaty“ z části tenkého střeva. Novým trendem v léčbě je aplikace botulotoxinu do svalu močového měchýře v případech, kdy je dráždění tak velké, že nepomáhají jiné léky. [7,46]

K léčbě kombinované poruchy – hyperreflexie detruzoru, kde je zároveň velký zbytek moči po vymočení, se používá kombinace spasmolytik a myorelaxancií , nebo alfa-lytik – léků, které uvolňují hrdlo močového měchýře a močovou trubici. V případě, že přetrvává velký zbytek moči v měchýři i přes veškerou léčbu, je vhodnou variantou opakované samocévkování – autokatetrizace močového měchýře sterilními cévkami pro jednorázové použití. (obr.35 )To může pacient zvládnout po



krátkém zacvičení na urologické ambulanci. Pokud se močový měchýř opakovaně během dne vyprazdňuje, má tak slizniční imunita močového měchýře větší možnost zabránit tomu, aby měly bakterie možnost pronikat sliznicí do stěny močového měchýře, čímž se zabrání častým zánětům. [7,46]



obr. 35 Sterilní cévky pro jednorázové použití

zdroj: <http://www.speedicath.cz/img/speed2.jpg>

V případě, že není možno takový režim zavést, je řešením zavedení močového katetru – cévky do močového měchýře buď močovou trubicí nebo stěnou břišní nad stydkou kostí (epicystomie). V obou případech je nutno v určitých intervalech tyto cévky vyměňovat na urologickém pracovišti. Velmi vzácným řešením je odvod moči spočívající ve vyústění části močového traktu, močovodu či močového měchýře navenek. [7,46]

V případě snížené či vymizelé aktivity svalu močového měchýře se používají cholinergika – léky zvyšující aktivitu svalu močového měchýře. Není-li odezva na léky, přichází v úvahu opět nějaký druh cévkování nebo operační řešení. [7]

#### 6.6.4. Poruchy erekce

Nejprve se provádí urologické a andrologické vyšetření. Probíhá jednak formou podrobného rozhovoru o obtížích, dále následují fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření včetně hladiny krevního cukru, tuků, hormonálních hladin – především hormonální hladiny testosteronu, případně se provádí neinvazivní vyšetření (ultrazvuk). [3,4]

Léčbou první volby erektilní dysfunkce nervového původu jsou léky, které působí buď místně (*Viagra*<sup>®</sup>, *Cialis*<sup>®</sup>, *Levitra*<sup>®</sup>), které zajistí až v 80% případů dostatečnou erekci, či lék *Uprima*<sup>®</sup>, působící na určité centrum v mozku, avšak s nižší účinností.

Další variantou jsou tzv. podtlakové erektory (známěji vakuové pumpy). (obr. 36a) K erekci dochází na základě podtlaku, díky němuž pasivně dochází k nasátí krve do topořivých těles a na kořeni penisu se stáhne konstriční kroužek (obr. 36b), který by měl na kořeni penisu zůstat jen maximálně 30 minut, protože poté dochází k poruše okysličení a mohlo by dojít až k poškození tkání penisu. [3,7,46]



obr.36a) Podtlakový erektor

zdroj: <http://www.andrologie.cz/page/417.podtlakove-erektory/>



obr.36b) Konstriční kroužek

zdroj: <http://www.andrologie.cz/page/417.podtlakove-erektory/>

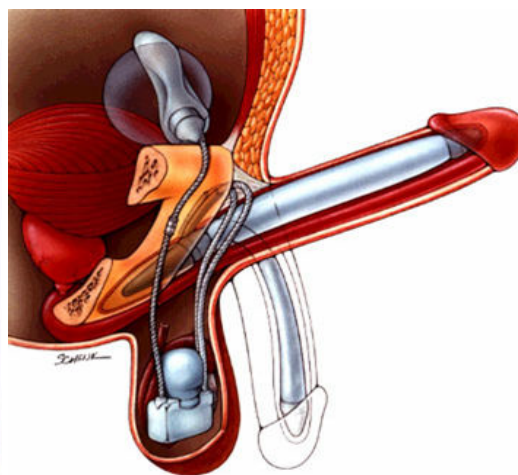
Léčbou druhé volby je aplikace tzv. vazoaktivních látek přímo do topořivých těles penisu injekční stříkačkou s tenkou jehlou. Jedná se o léky *Karon*<sup>®</sup>, nebo

**Caverject®**. Tím dojde k uvolnění hladké svaloviny cév, roztažení topořivých těles a k erekci. Nejprve je potřeba, aby se pacient naučil látku aplikovat – nejdříve ji aplikuje lékař a pak pacient pod dohledem lékaře. Je nutné upřesnit dávku, aby nedošlo k tzv. pripismu, to znamená dlouhodobé bolestivé erekci, která by poruchu erekce mohla ještě zhoršit.

Velmi náročnou a v Česku málo používanou metodou je operační zavedení penilní protézy.(obr.37,38)



obr.37 Penilní protéza



obr.38 Penilní protéza

zdroj: <http://www.andrologie.cz/page/418.chirurgicka-lecba/>

zdroj: [http://www.angis.cz/revue\\_soubory/obrazky/AR6.08\\_proteza.jpg](http://www.angis.cz/revue_soubory/obrazky/AR6.08_proteza.jpg)

V určitých případech lze podávat také mužský pohlavní hormon – testosteron (**Undestor®**, **Sustanon®**) nebo léky, působící spíše jen jako afrodiziaka. [3,4,7,46]

#### 6.6.5. Únava

Vedle farmakoterapie v ovlivnění únavy používáme i jiné možnosti léčby a režimová opatření. Jedná se o stanovení ekonomického denního plánu, vyřazení aktivit zvyšujících únavu, nutriční podpůrný režim a efektivní energii šetřící režim. Neplatí již dříve doporučované šetření fyzickou aktivitou. Nezbytné je pravidelné přiměřené fyzické cvičení. Preferuje se mírně až středně těžká aerobní zátěž. Předchází vždy podrobný časový denní rozbor – deník aktivity. Zhodnocení umožňuje vyřadit činnosti zvyšující únavu a upravit denní zátěž pacienta na energii šetřící režim. Dalším jednoduchým a účinným krokem je pečlivé provedení spánkové

anamnézy. Příznivý vliv aerobního cvičení na zmírnění únavy je znám již 20 let. Lepšího efektu se logicky dosahuje při nižších stupních neurologického deficitu. [46,47]

Další možnost představují chladicí techniky (sprchování studenou vodou, chlazené nápoje a speciální chladicí části oděvů – tílko či klobouk), jejichž aplikace po dobu 30- 45 minut vede k redukci únavy na několik hodin. Racionální je vyvarování se horku ( sauna, horká sprcha či koupel) [47]

K farmakoterapii se přistupuje až pokud selhávají výše uvedené postupy. Nejvíce používaným a účinným lékem k potlačení únavy je amantadin (*Viregyt*<sup>®</sup>), antivirotikum s dopaminergním účinkem. Lék je většinou dobře snášen. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, závratě a insomnie. Opatrnost je nutná u pacientů s anamnézou poruch chování, afektivity a vnímání. Počáteční dávka 100 mg se titruje do 300 mg. Pro udržení účinku lze s výhodou léčbu při zlepšení stavu přerušit. Dalším doporučeným lékem je modafinil. Jedná se o centrální psychostimulans běžně užívaný u pacientů s narkolepsií či jinou primární hypersomnií. Preparát je dobře tolerován, z vedlejších účinků je třeba zmínit bolesti hlavy a nauzeu. [46,47]

Prokázán byl dále efekt 4 amino-pyridinu (*Fampridin*<sup>®</sup>, *Fampridin-SR*<sup>®</sup>), podávaného v dávce 30 mg/den. Jedná se o blokátor kaliových kanálků, v ČR zatím není registrován. Acetyl – L – carnitin podávaný v dávkách 2 g/den se užívá jako potravinový doplněk. [46]

Dalším psychostimulans používaný v zahraničí – pemolin – má závažné vedlejší účinky: těžká hepatotoxicita, anorexie, nespavost. Mezi léky druhé volby patří především moderní antidepresiva. Vedle SSRI (viz výše) jsou ze 4. generace antidepresiv užívány venlafaxin a inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu bupropion. Empiricky účinná a rozšířená je vitaminoterapie řady B. Dobré klinické zkušenosti jsou s komplexně působícím extraktem z ginkgo biloba Egb 761 a nootropiky. Přístup k léčbě únavy jako závažného symptomu onemocnění RSM musí být komplexní a individuální. [46,47]

### 6.6.6 Bolest

Před zahájením léčby bolesti je třeba přesně specifikovat její etiologii, odlišit bolestivé křeče, rozlišit bolest centrální a periferní (neuropatickou), potíže muskuloskeletální a viscerální. Na prvním místě jsou antiepileptika gabapentin či pregabalin. Začíná se malými dávkami 3x denně (prevence sedace), s postupným zvyšováním na dávku při které bolest vymizí nebo je snesitelná. V případě neúspěchu lze užít i ostatní antiepileptika (*valproát*<sup>®</sup>, *lamotrigine*<sup>®</sup> či *topiramat*<sup>®</sup>). Efekt antiepileptik byl prokázán i v případě paroxysmální dyskinezy (záchvatovitá porucha souhry normálních pohybů) s bolestivými spazmy a parestezií. Klasická analgetika, NSA a opioidy jsou doporučována až jako léčba druhé volby. V léčbě záchvatovitých bolestivých stavů může být úspěšný i clonazepam nebo lidocain (i ve formě masti či náplasti), či jeho derivát mexiletin. V případě nepříjemných palčivých chronických dysestezií má stále své místo i amitriptylin. Z ostatních antidepresiv byl částečně prokázán i efekt SSRI a bupropionu. Z nových léčiv jsou v této indikaci zkoušeny kanabinoidy. Orální sprej na této bázi byl prozatím registrován v indikaci léčby bolesti u RS v Kanadě. V léčbě bolestí muskuloskeletálního původu (radikulární či pseudoradikulární iritace, kloubní bolesti, svalové spazmy) je třeba řešit špatné pohybové návyky a zahájit cílenou fyzioterapii. Účinná je akupunktura, farmakoterapii užíváme stejně jako při léčbě klasických vertebroalgií.<sup>[12,46]</sup>

### 6.6.7 Třes

K ovlivnění třesu se zkoušela použít řada léků. Třes z postižení mozečkových drah je třesem velmi obtěžujícím. K pokusu o léčebné ovlivnění se používá klonazepam (*Rivotril*<sup>®</sup>), někdy v kombinaci s metipranololem (*Trimepranol*<sup>®</sup>). Klonazepam má však tu nevýhodu, že někdy způsobuje ospalost a únavu dříve, než se dosáhne dávek, které by třes ovlivnily. V případě neúspěšnosti lze vyzkoušet jiná antiepileptika (*gabapentin*<sup>®</sup>, *levetiracetam*<sup>®</sup>). Dále je zapotřebí pohyby trénovat, i když úspěšnost není většinou příliš velká.<sup>[3]</sup>

Nejnovější a zároveň nejslibnější metodou pro pacienty s těžkým třesem nereagujícími na farmakoterapii se zdá hluboká kontinuální talamická elektrostimulace. Elektroda je implantována do ventromediálního jádra talamu stereotakticky. Cíl pro stimulaci je vybrán tak, aby byl třes omezen při použití co nejmenší intenzity. Stimulátor je implantován subklavikulárně. Minimum vedlejších účinků dovoluje umístění elektrod oboustranně. Zkušenosti s touto metodou jsou omezeny zatím jen na malé množství pacientů a metoda je velmi nákladná. Představuje však šanci pro pacienty, kteří jsou třesem invalidizováni, a to třeba i bez velkých poruch hybnosti. [12,26]

#### 6.6.8 Kognitivní dysfunkce

Nebyly dosud provedeny velké studie zkoumající efektivitu moderních léků. V literatuře existuje několik prací zkoumající efekt těchto léků, ale jedná se vesměs jen o malé studie často s rozporupnými výsledky. Krupp v roce 2004 publikoval studii na souboru 69 pacientů s RS, kteří měli kognitivní deficit. Byli randomizováni k léčbě buď donepezilem (*Aricept*®) v dávce 10 mg denně nebo k podávání placebo po dobu 24 týdnů. Primárním cílem studie byla změna v testech verbální paměti, sekundárním pak bylo testování dalších kognitivních funkcí. Celkem 65 % ve skupině pacientů léčených donepezilem mělo signifikantní zlepšení testu verbálního učení a paměti ve srovnání s 50 % v placebové skupině. Ostatní kognitivní funkce neovlivnil. Donepezil byl relativně dobře tolerován s výjimkou abnormálních/neobvyklých snů, které se vyskytly u 34,3 % pacientů (oproti 8,8 % v placebové větvi). U ostatních studií nebyla prokázána žádná efektivita léků na ovlivnění kognitivních funkcí.[13]

## 7. REHABILITACE U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Nezbytnou součástí léčby tohoto onemocnění je odborně vedená rehabilitace zaměřená na zlepšení nebo obnovu porušené pohybové funkce. Medikamentózní léčba sice potlačí zánět, který poškozuje nervové dráhy v mozku a míše a je vlastní příčinou poruchy hybnosti, ale navrátit svalovou sílu v postižené končetině lze pouze pravidelným a intenzivním cvičením.

V rehabilitaci se využívá multidisciplinárních strategií ke zvýšení funkční nezávislosti, prevenci komplikací a zlepšení kvality života nemocných. Jde o aktivní proces, který pomáhá lidem k zotavení, k zachování optimální fyzické, smyslové, intelektové, psychické a sociální úrovně funkcí a k dosažení co nejvyšší úrovně nezávislosti navzdory omezení, které onemocnění způsobuje.

Rehabilitace by měla být u nemocných s RS zahajována již při stanovení diagnózy, tedy mnohdy dříve, než dojde ke klinickým projevům onemocnění. V tomto období by měla rehabilitace spočívat především ve vzdělávání a informovanosti nemocných o možnostech udržení zdraví, možnostech udržení psychické i fyzické kondice a možnostech ovlivnění únavy. S postupem onemocnění má rehabilitace stále větší význam.

Od počátku onemocnění je potřeba motivovat nemocné k aktivnímu zapojení do řešení jejich zdravotní situace i sociálního začlenění. RS negativně ovlivňuje celou řadu funkcí, často znemožňuje pokračovat v původním povolání či zasahuje do rodinného života, proto je velice důležitá spolupráce interdisciplinárního týmu, jehož součástí je sám nemocný a jeho rodina. Z počátku onemocnění převažuje léčebná rehabilitace – fyzioterapie, psychologie, ergoterapie, logopedie a zajištění prostředků zdravotnické techniky. S postupujícím průběhem onemocnění má stále větší význam sociální, pedagogická a pracovní rehabilitace. Rehabilitační cíle by měly být stanovovány na základě vyšetření a po ukončení intervence zkontrolovány, aby bylo možné zhodnotit jejich úspěšnost a stanovit cíle nové. Klient může pracovat současně na různých cílech s různými členy rehabilitačního týmu.

Je potřeba vypracovat individuální, realistické, flexibilní, na problém orientované cíle. Rehabilitační proces mohou významně komplikovat některé příznaky RS, především únava, deprese a kognitivní poruchy. [2,3,11,50]

## **7.1.Neurorehabilitace**

Neurorehabilitace využívá neurofyzilogických poznatků, především poznatků o senzomotorickém učení a adaptaci a eklekticky kombinuje prvky motorického obratného učení (tj. vědomé řízení pohybu, opakování pohybu za účelem zlepšení jeho kvality, rozpoznávání co, jak a kdy udělat, optimalizace provedení pohybu, využití zpětné vazby a přednastavení, hledání vhodné, již existující pohybové sekvence, výběr vhodné kombinace svalů a parametrů pohybu, úprava existujících reflexů, optimalizace časování svalové aktivace, programování předjímajícího posturálního nastavení), adaptivního motorického učení (modifikace motorického výstupu na základě sensorických vstupů), podmíněně – asociativního motorického učení (využití vztahu mezi podnětem a motorickým výstupem k podmiňování odpovědi) a neasociativního motorického učení (využití habituace a senzitivace na opakované podněty). Senzomotorické učení lze chápat jako formu synaptické plasticity, kdy změny v synoptickém spojení determinují ukládání informace do paměti. Hledají se souvislosti mezi rehabilitací způsobenými změnami chování a změnami mozkové aktivity, které nepřímo charakterizují adaptační procesy v mozku.

Bylo prokázáno, že tyto změny jsou dynamické a mění se s dobou od poškození mozku. Předpokládá se, že při neurorehabilitaci dochází k vytváření nových anebo modifikaci již existujících neuronálních spojení – to se ale na funkční magnetické rezonanci může projevit jak zvětšením aktivované oblasti (lze interpretovat jako posílení kompenzačních mechanismů – na řízení funkce se podílejí mozkové oblasti, které se na ní původně nepodílely), tak zmenšením aktivované oblasti (lze interpretovat jako normalizaci mozkové činnosti – pohyb je zvládnut natolik, že k jeho kontrole již není zapotřebí tolik energie, dochází k obnovení funkce v místě zodpovědném za řízení pohybu, při provádění pohybu jsou zapojovány vhodnější neurony). [2,3,11,50]



## **7.2. Úprava pohybového režimu (aerobní trénink) a přehodnocení fenoménu únavy**

Ještě do nedávné doby bylo nemocným s RS doporučováno, aby se vyhýbali fyzickým aktivitám a veškerou činnost vykonávali do prvních známek únavy. Lékaři se obávali, že fyzická zátěž povede ke zvýšení tělesné teploty a tím ke zhoršení neurologických příznaků a únavy. Instrukce, aby se nemocní zatěžovali do prvních známek únavy, často vedla k jejich inaktivitě a rozvoji celé řady komplikací z inaktivity. Současný výzkum prokázal, že pravidelná, správně indikovaná a kontrolovaná pohybová aktivita aerobního charakteru má řadu pozitivních vlivů na kardiorespirační zdatnost, únavnost, psychickou kondici, spánek a kvalitu života nemocných s RS. Při volbě způsobu zatěžování je potřeba se řídit klinickými příznaky onemocnění, předchozími sportovními zkušenostmi, ale také časovými a finančními možnostmi nemocných. Doporučovány jsou pohybové aktivity dynamického, vytrvalostního charakteru (jízda na rotopedu, na veslařském trenážeru, rychlejší chůze, plavání, jízda na kole, běh), při nichž je hlavním zdrojem energie kyslík a je zajištěno dostatečné okysličení organismu. Při tréninku je důležité nepřekračovat danou intenzitu a délku. Vhodná intenzita zátěže je určena na základě tzv. spiroergometrického vyšetření na bicyklovém ergometru, kdy je nemocnému povolna zvyšována zátěž do jeho subjektivního maxima. Z naměřených hodnot je pak vypočtena hodnota srdeční frekvence a svalového výkonu odpovídající 60 % maximální spotřeby kyslíku, a ta je každému individuálně doporučována jako intenzita zátěže. Aby nebyla při tréninku překročena, je potřeba ji kontrolovat podle srdeční frekvence měřícím zařízením, které je umístěno přímo na ortopedu anebo pomocí tzv. sporttesteru. Během určité doby jsou nemocní schopni naučit se subjektivně posuzovat intenzitu zatížení a samostatně tak korigovat intenzitu pohybových aktivit. Během pohybových aktivit se ale nemocní s RS nemohou řídit pouze srdeční frekvencí. Zátěž by měli přerušovat v případě zvýšení slabosti svalů, třesu, spasticity, bolesti atd.

Také v období náhlého zhoršení zdravotního stavu a při akutní atace by mělo dojít k omezení pohybových aktivit a fyzioterapeutické postupy by se měly zaměřit na

snížení rizika vzniku komplikací souvisejících s akutním stavem a na stimulaci ideální funkce CNS. K adaptačním mechanismům dochází přibližně po šesti týdnech pravidelného tréninku (2–3krát týdně eventuálně ob den, 20–30 minut). Délku zatěžování je třeba podle reakce na zátěž postupně zvyšovat. U nemocných s těžším hybným deficitem doporučujeme začít trénovat 2 minuty a během měsíce dle možností pozvolna zvyšujeme délku tréninku podle reakce na zátěž na 10 minut. U nemocných s lehčím hybným deficitem většinou začínáme na 5–10 minutách a pozvolna opět podle reakce na zátěž zvyšujeme na 20–30 minut, kdy je efekt aerobního zatěžování nejvyšší. [2,3,11,50]

### **7.3. Ovlivnění funkčních poruch hybného systému**

RS často provázejí bolesti hlavy, bolesti pohybového aparátu a dechové obtíže. Jde o funkční poruchy, které ale mohou výrazně zhoršovat průběh a klinické příznaky RS.

Příznaky RS (například poruchy rovnováhy, zvýšené svalové napětí, slabost svalů) zhoršují pohybové návyky (vedou k předsunutému držení těla, špatné spolupráci svalů těla a špatnému postavení kloubů). Tím dochází k přetížení části pohybového aparátu s odezvou do celého pohybového aparátu.

Prevencí vzniku funkčních poruch jsou techniky zaměřené na správné držení těla (například protahování svalů, dechová gymnastika, stimulace koordinovaného zapojování svalů atd.) a ovlivnění příznaků, které funkční poruchu způsobují (terapie na neurofyzilogickém podkladě). Vyvine-li se funkční porucha, je nutný zásah specialisty co nejdříve, aby se funkční porucha odstranila. [2,3,11,50]

### **7.4. Využití vztahu mezi psychikou a motorikou**

Pohybová aktivita přímo souvisí s činností CNS, tedy i s intelektem a psychikou, jako nejvyšší úrovní řídicího procesu. Je známo, že psychika ovlivňuje pohybový projev člověka. Například nervozita či strach zhoršuje koordinaci pohybu anebo špatná nálada vede k nechuti cokoliv dělat. Naopak pohybová aktivita zpětně

ovlivňuje i psychické procesy. Je to dáno tím, že pohyb vede k tvorbě látek (endogenních opioidů), které mají vliv na prožitky a pocity lidí. Vztahu mezi psychikou a motorikou můžeme ve fyzioterapii využít jak k harmonizaci (autogenní trénink, hathajóga), tak ke stimulaci tělesných i psychických procesů. [2,3,11,50]

## 8. ZÁVĚR

V současné době se výzkum RS ubírá mnoha směry. Kromě nových imunomodulačních a imunosupresivních léků se mnoho očekává od monoklonálních protilátek vázajících se k jednotlivým fázím autoimunitního procesu. Jsou také testovány různé druhy antigen-specifické léčby (alterované peptidy, vakcinace T buněk). Zkouší se kombinační léčba. Úspěšnou, přesto stále experimentální metodou, je vysokodávková imunoablace s podporou autologních kmenových buněk. Dále jsou testována léčiva s regeneračním a neuroprotektivním potenciálem. Nová léčiva přinášejí vyšší účinnost nebo srovnatelný efekt jako současné preparáty s novými, často pohodlnějšími metodami aplikace. Mnoho nových vysoce účinných látek však skrývá riziko neočekávaných vedlejších účinků.

Některé z těchto komplikací jsou známé. Pokud na ně budeme připraveni, můžeme je včas diagnostikovat a lépe vytipovat vhodné kandidáty, kteří by z této léčby mohli profitovat. Ideální lék, který by chorobu dostatečně kontroloval a neměl rizika vedlejších účinků, natož lék, který by opravil již napáchané škody na nervovém systému, se stále ještě hledá.

Nezbytnou součástí tohoto onemocnění je rehabilitace. Jednou z priorit rehabilitačního procesu je ovlivnění únavy (úpravou denního režimu, dietních návyků, doporučení kompenzačních pomůcek a energií šetřících strategií, medikamentózní léčbou, ovlivněním příznaků asociujících s únavou, aerobním tréninkem, doporučením vhodného spánkového režimu) .

Kognitivní dysfunkce (poruchy paměti, pozornosti, plánování, organizace, orientace v prostoru, komunikace) v průběhu onemocnění popisuje přibližně 50 % nemocných s RS. U malého procenta dokonce mohou negativně zasáhnout do vykonávání běžných denních aktivit, ale i do plánování a aktivní účasti na rehabilitační léčbě. V těchto případech je potřeba přizpůsobit styl komunikace, zvolit jiné strategie učení a intervenční metody. V počátku onemocnění jsou klinické projevy vratné, proto si v rehabilitaci nemocných s roztroušenou sklerózou můžeme kromě preventivních cílů klást cíle restorativní.

## 9. POUŽITÁ LITERATURA

- 1)Bakalářská práce - Přehled současných poznatků o patogeneze roztroušené sklerózy mozkomíšní – Brázová Květa, 2007
- 2) Lenský, P.: Roztroušená skleróza mozkomíšní – nemoc, nemocný a jeho problémy, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1996 [str.19-48]
- 3) Havrdová E. a kol.: Je roztroušená skleróza váš problém? – průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1999 [str.16-57]
- 4) Můj život s „ereskou“. Alexander Burnfield, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1998 [str.17-67]
- 5) Jedlička, P. : Roztroušená skleróza mozkomíšní, vydalo : Avicenum, 1981 [str.118-146]
- 6) Jana Liberdová, Cesta ke zdraví, svazek 2, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1996 , [str.11-40]
- 7) Zámečník, L., Novák, K.: Roztroušená skleróza, poruchy močení a erekce, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 2003, [str.5-13]
- 8) Jana Dušánková: Deprese a RS, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1996, [str.3-12]
- 9)Leonard, B.E. Miller, Ch. : Stress, the immune systém and psychiatry, J. Wiley, 1995 [str.171-178]

- 10) Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis  
Eugen Davids, Ulrike Hartwig, Markus Gastpar, Progress in Neuro  
Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28 (2004) [str.743-744]
- 11) Havrdová, E.: Roztroušená skleróza, vydalo nakladatelství TRITON, Praha 1998  
[str.9-63]
- 12) Eva Havrdová, Roztroušená skleróza, farmakoterapie pro praxi, vydal  
MAXDOF,s.r.o, nakladatelství odborné literatury, Praha 2005, [str.13-72]
- 13) Dufek M.: Kognitivní dysfunkce u roztroušené sklerózy. Neurol. Pro praxi 10,  
2009, [str.165-171]
- 14) Fyzioterapie u neurologicky nemocných (se zaměřením na roztroušenou sklerózu  
mozkomíšní), Kamila Řasová, vydalo nakladatelství CEROS, Praha 2007 [str.5-131]
- 15) Informační průvodce pro pacienty s roztroušenou sklerózou- průvodce AVONEX,  
Richter Gedeon RT., [str.4-25]
- 15) Průvodce pacienta s roztroušenou sklerózou léčeného Copaxonem, Sanofi-  
Aventis, [str.3-14]
- 16) Historie RS ,Multiple sclerosis – international federation, [str.3-10]
- 17) Klinicky izolovaný syndrom a prognostické markery u roztroušené sklerózy. Proč  
léčit včas? Dana Horáková, NEUROLOGIE PRO PRAXI 2008; 9(4), odborný časopis,  
vydala společnost SOLEN medical education, [str.215-217]
- 18) Sundus Alusi, The Walton Centre for neurology and neurosurgery, Liverpool, UK,  
MS in focus, issue 13, 2009,[str.10-12]
- 19) LIKVOROVÝ PROFIL U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ, MUDr.  
Jana Bednářová. doc. MUDr. Pavel Adam, CSc., Neurologie pro praxi 2002 / 4,  
odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str.249-251]

- 20) Vyšetření likvoru – současné možnosti -Ondřej Sobek, Pavel Adam, Petr Kelbich, Martina Koudelková, David Doležil, Jiří Kasík, Lenka Hajduková, Martin Krušina, Maria Hybeřová, Neurol. pro praxi 2009; 10(5), odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str.280–284]
- 21)Klinické využití protilátek u roztroušené sklerózy, Aleš Bartoš, Cesk Slov Neurol N. 2008, 71/104(1), [str. 26-33]
- 22) Early treatment favored in AMA journal, inside MS,2006,č. říjen-listopad, [str.33-34]
- 23) New options for early treatment of multiple sclerosis, Mar Tintor'e\*, Journal of the Neurological Sciences, (2009), [str.9-11]
- 24) Treatment of acute relapses in multiple sclerosis at home with oral dexamethasone: a pilot study, Jacques De Keyser MD PhD, Cornelis Zwanikken MD PhD, Anneke Zorgdrager MD, Dettie Oenema MD, Maartje Boon MD, Journal of Clinical Neuroscience (1999) 6(5), [str. 382-384]
- 25) Havrdová, E. : Neuroimunologie, vydal MAXDOF, s.r.o.nakladatelství odborné literatury, Praha 2001
- 26) Postgraduální medicína 2004, 6, č.4.– Roztroušená skleróza – Eva Havrdová, Dana Horáková – odborný časopis pro lékaře
- 27) LÉČBA RELAPS- REMITENTNÍ RPZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ, Eva Krasulová, Eva Havrdová, Neurologie pro praxi, 2008; 9(4), odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str. 218-222]
- 28) Interferon- Treatment for Multiple Sclerosis, Robert A. Bermel and Richard A. Rudick, Vol. 4, October 2007 © The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc, [str. 633–646]

- 29) Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching, Marinella Clerico , Pierangelo Barbero, Giulia Contessa, Cinzia Ferrero, Luca Durelli, Journal of the Neurological Sciences 259 (2007), [str. 104–108]
- 30) Farmakoterapie – časopis o lécích 3/2006 –Praha : Farmakon Press s.r.o
- 31) příbalová informace –informace pro uživatele COPAXONE 20 mg/ml
- 32) Léčba RS imunosupresivy, Eva Havrdová, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 2003
- 33) LÉČBA PROGRESIVNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY, Ivana Kovářová, Neurologie pro praxi,2008; 9(4), odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str. 223-225]
- 34) Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis, Howard L. Weiner, Journal of the Neurological Sciences 223 (2004), [str. 1 – 11]
- 35) Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis, Emmanuelle Le Page, Gilles Edan, Journal of the Neurological Sciences 277, (2009), [str. 46 - 49]
- 36) Éra nových léků v terapii roztroušené sklerózy, Marta Vachová, Neurol. pro praxi 2009; 10(5), [str. 305–308]
- 37) Pilz G. Et al.: Modern multiple sclerosis treatment – what is approved, what is on the horizon. Drug Discovery Today, 13, 2008, [str. 1013-1025]
- 38) Monoklonální protilátky v léčbě roztroušené sklerózy, LÉKAŘSKÉ LISTY LL 6/2007
- 39) Roska – časopis české multiple sclerosis společnosti – ročník 1/2007- Natalizumab – Vel'ká nadej pre pacientov s RS [str.19-20]
- 40) Roska – časopis české multiple sclerosis společnosti – ročník 4/2008 –nové informace k léku natalizumab (tysabri) [str.20-21]



41 )A new treatment option: Tysabri returns,with controls,inside MS,2006,č.srpen-září, [str. 38-39]

42) Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment

Norman Putzki, Özgür Yaldizli , Barbara Tettenborn, Hans Christoph Diener a,  
Journal of the Neurological Sciences 285 (2009), [str. 109–113]

43) Roska – časopis české multiple sclerosis společnosti – ročník 1/2008 –Nový lék Tysabri (natalizumab):MUDr.Eva Krasulová [str.16-18]

44) Knowns and unknowns in the future of multiple sclerosis treatment, Olaf Stuve,  
Journal of the Neurological Sciences 287 S1 (2009), [str.30-36]

45) Roska – časopis české multiple sclerosis společnosti – ročník 2/2009 –  
transplantace kmenových buněk u agresivní RS [str.30-32]

46) SYMPTOMATICKÁ LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY, MUDr. Marta Vachová, Mgr. Jana Dušánková, MUDr. Libor Zámečník,Neurologie pro praxi,2008; 9(4), odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str.226-231]

47) ÚNAVA U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ A MOŽNOSTI JEJÍHO OVLIVNĚNÍ V NEUROLOGICKÉ PRAXI, MUDr. Martin Vališ, MUDr. Radomír Taláb, CSc., MUDr. Jiří Masopust, Neurologie pro praxi, 2005; roč. 6 (1), odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str.42-43]

48) Intratekální syntéza specifických antivirových protilátek u atakovitého a primárně chronickoprogresivního průběhu roztroušené sklerózy, MUDr. Jana Bednářová, Ph.D.1, doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D. Neurologie pro praxi | 2009; 10(5), odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str.297-299]

49) EVOKOVANÉ POTENCIÁLY V DIAGNOSTICE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ, MUDr. Martin Bareš, Ph.D., Neurologie pro praxi 2002 / 4, odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str.244-248]

50) REHABILITACE U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ, PhDr. Kamila Řasová, Ph.D., doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc., NEUROLOGIE PRO PRAXI 6 / 2005, odborný časopis, vydala společnost SOLEN medical education, [str. 306-309]

51) <http://www.mult-sclerosis.org/opticneuritis.html> (staženo 12.4.2010)

52) <http://www.jersywoo.com/medicina/neurologie-roztrousena-skleroza.htm> (staženo 11.4.2010)

53) <http://www.ereska.cz> (staženo 16.5.2010)

54) [http://www.multiplesclerosis.cz/clanek/urceni\\_diagnozy.html](http://www.multiplesclerosis.cz/clanek/urceni_diagnozy.html) (staženo 7.7.2010)

55) <http://www.ereska.cz/rs/konference%206-03/novotna.htm> (staženo 14.4.2010)

56) <http://www.aktivnizivot.cz/roztrousena-skleroza/lecba-roztrousene-sklerozy/> (staženo 15.5.2010)

57) <http://www.aktivnizivot.cz/roztrousena-skleroza/transplantace-kmenovych-bunek/>, (staženo 16.5.2010)

58 ) <http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/leciva.php?latka=cyklofosfamid> (staženo 18.5.2010)

59) <http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/leciva.php?latka=mitoxantron> (staženo 18.5.2010)

60) <http://en.wikipedia.org/wiki/Methotrexate>

61) <http://www.anamneza.cz/moduly/lek.php3?id=1623> (staženo 22.4.2010)

62) <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/100002631.html> (staženo 22.4.2010)

63) [http://cs.wikipedia.org/wiki/Elektrokonvulzivn%C3%AD\\_terapie](http://cs.wikipedia.org/wiki/Elektrokonvulzivn%C3%AD_terapie)